



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Novas Tecnologias, Velhos Hábitos**

#### **ENDS e os Novos Dispositivos de Tabaco Aquecido**

Rita Godinho Coelho Valadas

---

**MAIO'2019**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Novas Tecnologias, Velhos Hábitos**

#### **ENDS e os Novos Dispositivos de Tabaco Aquecido**

Rita Godinho Coelho Valadas

**Orientado por:**

Dr. Marco Alveirinho Simão

---

**MAIO'2019**

## Resumo

Numa altura em que se observa um decréscimo do consumo de tabaco fruto da implementação de políticas e medidas de controlo tabágico eficazes, têm surgido no mercado várias alternativas ao tabaco tradicional, incluindo os sistemas eletrónicos dispensadores de nicotina (cigarros eletrónicos) e os produtos de tabaco aquecido (PTA). Os cigarros eletrónicos são dispositivos que aquecem um líquido contendo nicotina, produzindo um aerossol que os consumidores inalam. Os PTA originam um aerossol ao aquecer diretamente o tabaco, sem chegar a provocar a sua combustão.

Embora sejam publicitados com alegações de risco reduzido relativamente aos cigarros, não são inócuos. Para além da libertação de nicotina, são responsáveis pela emissão de diversos constituintes nocivos. Em geral, os compostos químicos gerados pelos PTA são em quantidades muito menores do que os produzidos pelos cigarros, mas superiores aos dos cigarros eletrónicos. Estes produtos são diferentes e podem causar doenças não causadas pelo tabaco convencional.

Apesar de estudos recentes apontarem para uma possível eficácia dos cigarros eletrónicos na cessação tabágica, a segurança a longo prazo é desconhecida e é necessária uma maior investigação. A evidência atual é insuficiente para suportar as alegações da indústria tabaqueira e parece responder unicamente a interesses comerciais, surgindo como uma forma de contornar as políticas de controlo tabágico e perpetuar a dependência de nicotina. Até ao momento, não se conseguiu demonstrar que os novos produtos venham a substituir totalmente os cigarros convencionais sem atrair não-fumadores, sendo especialmente preocupante nos jovens, onde a prevalência é alta e se observou uma associação entre o consumo de cigarros eletrónicos e uma maior probabilidade de iniciação ao tabagismo subsequente.

**Palavras-chave:** sistemas eletrónicos de dispensa de nicotina; cigarros eletrónicos; produtos de tabaco aquecidos; iQOS

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## **Abstract**

In the last decades, there has been a decrease in tobacco consumption as a result of the implementation of effective tobacco control policies and measures. At the same time, several alternatives to traditional tobacco have emerged on the market, including electronic nicotine delivery systems (electronic cigarettes) and heated tobacco products (HTP). Electronic cigarettes are devices that heat a liquid containing nicotine, producing an aerosol that consumers inhale. HTP generate an aerosol by directly heating the tobacco, without causing combustion.

While being marketed as a less harmful alternative to tobacco, they are not harmless at all. In addition to the release of nicotine, they are responsible for the emission of innumerable harmful constituents. In general, the chemical compounds generated by HTP are fewer than those produced by cigarettes, but higher than the ones generated by electronic cigarettes. These products are different and may cause diseases not caused by conventional tobacco.

Although recent studies suggest a possible role of electronic cigarettes in smoking cessation, long-term safety is unknown and warrants further investigation. Current evidence is insufficient to support the claims of the tobacco industry and appears to respond only to commercial interests, emerging as a way of evading tobacco control policies and perpetuating nicotine dependence. The evidence available to date does not convincingly demonstrate that these new products will simply replace conventional cigarettes among current smokers without attracting non-smokers. A special concern lies among youth, where the prevalence is high and an association between initial e-cigarette use and subsequent cigarette smoking initiation was made.

**Keywords:** electronic nicotine delivery systems; electronic cigarettes; heated tobacco products; iQOS

*The Final Paper expresses the author's opinion and not FML's.*

## Índice

<b>1. Introdução</b>	5
<b>2. Sistemas Eletrónicos de Dispensa de Nicotina</b>	8
<b>3. Sistemas Eletrónicos de Tabaco Aquecido</b>	10
<b>4. Substâncias emitidas no vapor dos ENDS e pelos PTA e os seus efeitos na saúde dos consumidores</b>	13
<b>4.1. ENDS</b>	13
4.1.1. Glicerina e Propileno glicol	13
4.1.2. Constituintes específicos do Tabaco	14
4.1.3. Aromas e Sabores	14
4.1.4. Metais pesados	15
<b>4.2 PTA</b>	15
<b>5. Efeitos gerais dos ENDS e dos PTA na saúde dos consumidores</b>	18
<b>5.1. ENDS</b>	18
5.1.1. Efeitos Adversos	18
5.1.2. Efeitos Respiratórios	18
5.1.3. Efeitos Cardiovasculares	19
5.1.4. Carcinogénese	19
5.1.5. Efeitos na Gravidez e Amamentação	20
<b>5.2. PTA</b>	20
5.2.1 Efeitos Adversos	21
5.2.2 Efeitos Respiratórios	21
5.2.3 Efeitos Cardiovasculares	21
5.2.4 Hepatotoxicidade	22
5.2.5 Efeitos na Gravidez e Amamentação	22
<b>6. Efeitos gerais dos ENDS e dos PTA na saúde de indivíduos expostos</b>	23
<b>7. Padrão de consumo e impacto global na prevalência de fumadores</b>	26
<b>7.1. ENDS</b>	26
<b>7.2. PTA</b>	29
<b>8. Conclusão</b>	33
<b>9. Agradecimentos</b>	34
<b>10. Bibliografia</b>	35

## 1. Introdução

Desde que Richard Doll e Austin Bradford Hill provaram a associação entre o tabagismo e cancro do pulmão por volta de 1950, inúmeros outros estudos demonstraram, claramente, o impacto negativo do tabaco na saúde. Atualmente, não há dúvidas que o tabaco é prejudicial para a saúde, tanto dos fumadores, como dos não-fumadores ao inalarem passivamente o fumo dos cigarros. O tabaco, sob qualquer forma, é responsável pelo aumento da mortalidade e morbilidade em todo o mundo.<sup>1</sup>

De forma a protegerem as gerações presentes e futuras dos efeitos devastadores quer em termos de saúde, quer em termos sociais, ambientais e económicos, causados pelo consumo e pela exposição ao fumo do tabaco, 181 Estados-Membros, incluindo Portugal, aprovaram em 2005, a Convenção-Quadro da Organização Mundial de Saúde para o Controlo do Tabaco (CQCT/OMS). Portugal, em cooperação com a OMS e as restantes Partes da CQCT, comprometeu-se a reforçar as suas políticas e medidas de proteção contra o tabaco, integrando os programas de vigilância do tabaco nos programas de vigilância sanitária nacional e global.<sup>1,2</sup>

Em 2007, Portugal veio dar execução ao disposto na CQCT da OMS através da Lei n.º37/2007, de 14 de agosto, estabelecendo normas tendentes à prevenção e controlo do tabagismo.<sup>3</sup> E, em 2012, foi iniciado o Programa Nacional para Prevenção e Controlo do Tabagismo (PNPCT), tendo como principal referência a CQCT e as estratégias mais efetivas para a sua implementação preconizadas pela OMS (MPOWER):

1. Monitorizar;
2. Proteger da exposição ao fumo;
3. Oferecer ajuda na cessação tabágica;
4. Avisar, informar e educar sobre riscos;
5. Impor a proibição da publicidade, da promoção e do patrocínio;
6. Aumentar os impostos sobre os produtos do tabaco.<sup>4</sup>

Segundo o relatório de 2018 elaborado pela OMS, o consumo de tabaco começou a decrescer substancialmente desde o início do século 20. A prevalência de fumadores entre indivíduos com  $\geq 15$  anos diminuiu globalmente de 26.9% em 2000, para 20.2% em 2015. O número total de fumadores reduziu em 29 milhões num período de 15 anos – 9 milhões entre 2000 e 2004 e 20 milhões desde 2005, altura em que a CQCT da OMS entrou em

vigor. Estima-se um decréscimo adicional de 20 milhões de fumadores no período entre 2015-2025. Os resultados sugerem que, apesar da interferência da indústria tabaqueira – considerada como principal obstáculo ao atingimento das metas globais – a implementação das medidas MPOWER da OMS tem sido fundamental para esta redução significativa.<sup>1</sup>

No entanto, apesar do sucesso crescente da CQCT, têm surgido no mercado novas alternativas ao tabaco convencional, tais como os sistemas eletrónicos dispensadores de nicotina e os sistemas de aquecimento de tabaco sem combustão, dando lugar a opiniões divergentes. Por um lado, há quem veja nos novos sistemas eletrónicos um potencial para aumentar o consumo de tabaco, ao normalizar o ato de fumar – reduzindo a motivação para os fumadores deixarem por completo ou até surgindo como uma porta de entrada para os não-fumadores. Por outro lado, há quem defenda que os produtos têm o potencial de reduzir o consumo e, eventualmente acabar com o uso de cigarros, permitindo que os fumadores mudem para uma alternativa mais segura.<sup>5</sup>

A ideia da criação dos cigarros eletrónicos (CE), surgiu pela primeira vez nos EUA. Em 1963, foi concedida a Herbert Gilbert a patente dos cigarros dispensadores de nicotina de forma eletrónica, semelhantes aos da atualidade. No entanto, por falta de investimento financeiro e devido à insuficiente tecnologia disponível na altura, o produto não chegou a entrar no mercado.<sup>6</sup>

Passaram-se décadas até que, em 2003, o farmacêutico chinês Hon Lik, procurando uma alternativa mais segura em relação ao tabaco convencional, desenvolveu o CE que é utilizado na atualidade. Um ano depois, em 2004, começou a ser comercializado na China e, em 2006, foi introduzido no resto do mundo.<sup>6</sup>

Pela primeira vez, em 2014, os líquidos dos CE foram alvo de regulamentação pela Comissão Europeia, através da Diretiva Produtos do Tabaco (2014/40/UE).<sup>6</sup> Esta foi transposta para a Legislação Portuguesa em 2015 (Lei nº109/2015, de 26 de agosto), constituindo a primeira alteração à Lei n.º37/2007, de 14 de agosto, abrangendo artigos entre os quais: locais onde é proibido fumar, regulamentação dos ingredientes, medição das emissões, rotulagem, venda de produtos de tabaco, o cigarro eletrónico e recargas e medidas de prevenção e controlo tabágico.<sup>7</sup>

Os produtos de tabaco aquecido (PTA), surgiram da necessidade da indústria tabaqueira inovar, face ao controlo apertado da CQCT e ao declínio global do consumo de tabaco.<sup>8</sup> Foram investigadas e desenvolvidas novas opções, com o intuito de reduzir os riscos associados às substâncias derivadas da combustão do tabaco. O primeiro produto a ser lançado, foi o Premier, em 1998, pela R. J. Reynolds e outros se seguiram, mas não obtiveram sucesso comercial e a maioria foi descontinuada.<sup>9</sup> Em dezembro de 2014, a Philip Morris International (PMI) tornou-se na primeira tabaqueira a lançar em grande escala o seu PTA, o IQOS<sup>8</sup>, seguindo-se outras que atualmente estão no mercado e em fase crescente.

Em 2017, de modo a abranger no conceito de fumar, os novos produtos de tabaco sem combustão e reforçar as medidas a aplicar a estes dispositivos em matéria de exposição ao fumo ambiental, publicidade e promoção, Portugal procedeu à segunda alteração à Lei nº37/2007, através da Lei nº 63/2017, de 3 de agosto.<sup>10</sup>

Com o aparecimento destas novas alternativas, é importante que os profissionais de saúde se mantenham atualizados de modo a poderem adaptar-se aos novos padrões de consumo e aconselhar da melhor forma os seus doentes. O objetivo desta revisão é reunir a evidência mais recente da literatura acerca destes novos produtos emergentes e do seu impacto na população em geral.



## 2. Sistemas Eletrônicos de Dispensa de Nicotina

Os Sistemas Eletrônicos de Dispensa de Nicotina (ENDS), vulgarmente conhecidos por cigarros eletrônicos ou *e-cig*, são dispositivos eletrônicos que aquecem uma solução (e-líquido), produzindo um aerossol que os consumidores inalam. Este e-líquido, para além de nicotina, contém, normalmente, sabores ou aromas diversos, propileno glicol e/ou glicerina, entre outras substâncias.<sup>11,12</sup>

Os CE constituem um grupo muito heterogêneo de produtos que tanto podem variar na sua aparência como no seu conteúdo<sup>11,13</sup>. Em geral, são constituídos por um nebulizador, uma bateria e um cartucho, que contém o e-líquido (**figura 1**).<sup>14-16</sup>

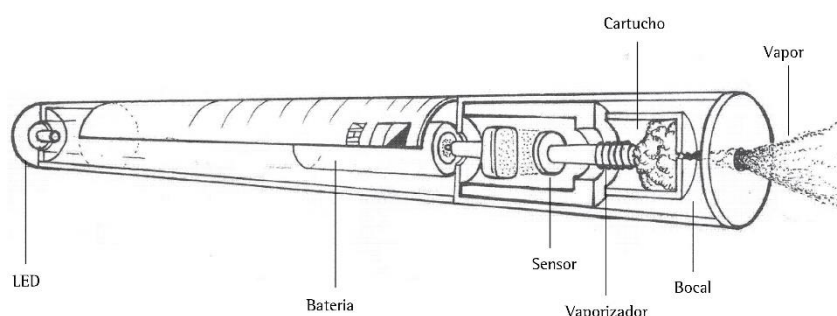


Figura 1- Componentes do Cigarro Eletrônico. Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/jbpneu/v40n5//1806-3713-jbpneu-40-05-00564-gf01-pt.jpg> (acedido em dezembro-2018)

Inicialmente, os primeiros dispositivos foram fabricados de forma a assemelharem-se aos cigarros tradicionais. Posteriormente, foram desenvolvidos dispositivos de segunda e terceira geração, com baterias e vaporizadores mais potentes, com capacidade de libertar doses maiores de nicotina.<sup>11,15,16</sup> Os dispositivos de quarta geração, apresentam um mecanismo que permite regular o fornecimento de energia elétrica e, desta forma, a temperatura de aquecimento (**figura 2**).<sup>6</sup>



Figura 2 - Tipos de Cigarros Eletrônicos. Fonte: Curr Allergy Asthma Rep. 2017 Oct 5;17(11):79.

Atualmente, existe uma grande variabilidade de produtos no mercado, que vão desde dispositivos que imitam os cigarros ou cachimbos tradicionais, objetos do cotidiano como *pens* USB ou dispositivos retangulares ou cilíndricos maiores.<sup>11,12</sup>

A variabilidade na constituição dos dispositivos (a potência da bateria e do nebulizador, o tamanho do cartucho, a escolha do e-líquido), tal como a forma como o consumidor inala o produto, vai influenciar a liberação de nicotina e outros componentes que podem contribuir para a produção de tóxicos.<sup>11,12</sup> Todos estes fatores, vão também determinar se o uso dos ENDS produz uma experiência satisfatória o suficiente para mimetizar a sensação de fumar.<sup>11</sup>

Ao inspirar, um sensor deteta o fluxo de ar e ativa o sistema de aquecimento do e-líquido que causa a formação do aerossol. As gotículas aerossolizadas do e-líquido fluem para a boca e para os pulmões do consumidor e parte deste vapor é libertado no ar ambiente quando este expira.<sup>14,15</sup>

### 3. Sistemas Eletrônicos de Tabaco Aquecido

É importante distinguir os ENDS dos novos produtos de tabaco aquecido. Estes, em vez de aquecerem uma solução com nicotina, aquecem diretamente o tabaco até 350°C (menos que os 600°C dos cigarros convencionais), de forma a libertar um vapor contendo nicotina e sabores variados, sem chegar a provocar a sua combustão.<sup>6,17</sup> O utilizador inspira através da boquilha, permitindo a entrada do aerossol pela boca que flui posteriormente até aos pulmões.<sup>17</sup>

Atualmente, existem vários produtos disponíveis no mercado de diversos países, incluindo Portugal e, com base nas tendências, é provável que venham a ser introduzidos em mais territórios<sup>17</sup> (**tabela 1**).

*Tabela 1 – Produtos de tabaco aquecido comercializados pelas maiores empresas tabaqueiras e os países onde se encontram disponíveis. (fevereiro 2019). Tabela adaptada de Bialous SA, Glantz SA Tob Control 2018;27:s111–s117.*

Empresa	Produto	Ano de lançamento	Países onde é comercializado
<b>British American Tobacco (BAT)</b> <sup>18</sup>	iFuse	2015	Roménia
	Glo	2016	Roménia Japão, Suíça, Canada, Coreia do Sul, Rússia
<b>Shenzhen Xiaotong Technology Co.</b> <sup>19</sup>	MOK	2018	Coreia do Sul, China
<b>Imperial Brands</b> <sup>20</sup>	Pulze	Previsto em 2019	-
<b>Japan Tobacco International (JTI)</b> <sup>21</sup>	Ploom Tech	2016	Japão, Suíça
<b>Korean Tobacco &amp; Ginseng (KT&amp;G)</b> <sup>22</sup>	lil	2017	Coreia do Sul
<b>PAX Labs</b> <sup>23</sup>	Pax 2	2016	Austrália, Áustria, Bélgica, Colômbia, França, Alemanha, Irlanda, Israel, Itália, Luxemburgo, Holanda, Polónia, Portugal, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido <sup>24</sup>
<b>Philip Morris International (PMI)</b> <sup>25</sup>	IQOS	2014	Andorra, Arménia, Bulgária, Ilhas Canárias, Canadá, Colômbia, Croácia, Curaçao, Chipre, República Checa, Dinamarca, República Dominicana, França, Alemanha, Grécia, Guatemala, Itália, Israel, Japão, Cazaquistão, Coreia do Sul, La Réunion, Letónia, Lituânia, Moldávia, Mónaco, Holanda, Nova Zelândia, Palestina, Polónia, Portugal (2016), Roménia, Rússia, Sérvia, Eslováquia, Eslovénia, África do Sul, Espanha, Suíça, Ucrânia, Reino Unido, e em algumas lojas Duty Free.
	TEEPS	Ainda não lançado	

Em 2017, o Governo Britânico classificou os PTA em três categorias, conforme o seu mecanismo de aquecimento de tabaco<sup>26</sup>:

1. Tabaco processado aquecido diretamente para produzir vapor (IQOS, glo, lil e MOK)
2. Tabaco processado concebido para ser aquecido num vaporizador (Pax)
3. Dispositivos que produzem vapor de fontes que não são de tabaco, onde o vapor é passado sobre o tabaco processado para dar sabor ao vapor (Ploom Tech, iFuse)

O IQOS, comercializado pela PMI, foi o primeiro produto a ser lançado com sucesso, estando atualmente no mercado de mais de 40 países, incluindo Portugal.<sup>25</sup> Consiste num sistema de aquecimento de tabaco que possui três componentes principais – uma unidade de tabaco aquecida (chamada HEETS ou HeatSticks), um suporte e um carregador (**figura 3A**). O heatstick é colocado no suporte, alimentado por uma bateria, que apresenta uma lâmina de aquecimento de metal saliente que penetra no heets e aquece o tabaco a temperaturas inferiores a 350°C, produzindo um aerossol que é inalado pelo consumidor<sup>25,27</sup> (**figura 3B e C**).

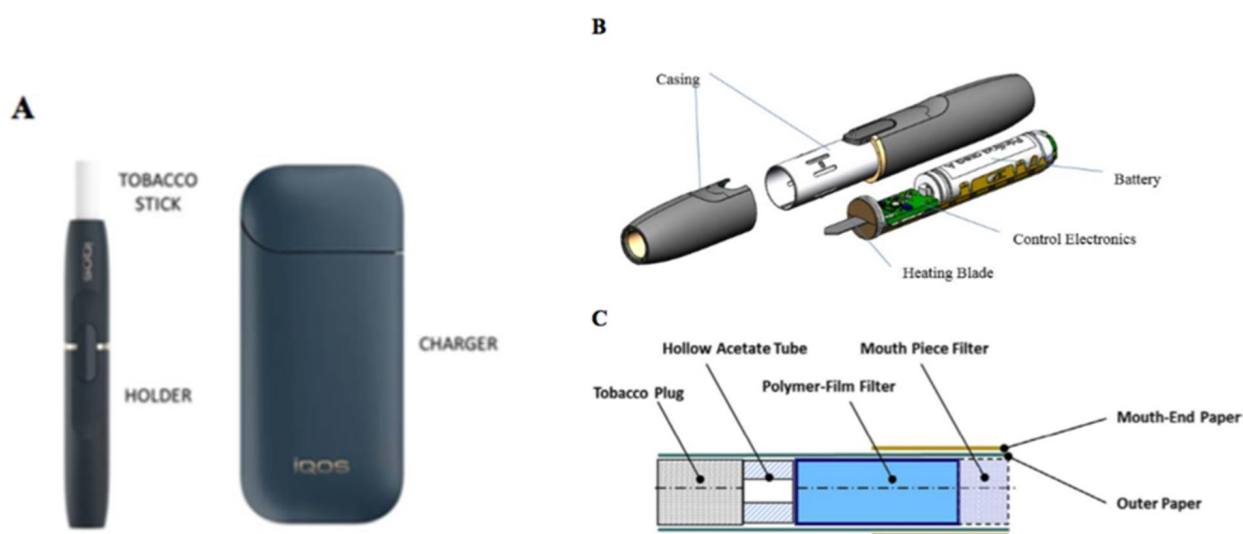


Figura 3 (A) O carregador, o suporte e o HeatStick do IQOS. (B) Desenho esquemático do suporte. (C) Desenho esquemático do HeatStick. Fonte: Glantz SA. Tob Control 2018;**27**:s1–s6.

O glo da BAT, o lil da KT&G e o MOK da Shenzhen Xiaotong Technology são semelhantes ao IQOS, também com sticks próprios de tabaco (Neostick, Fiit sticks e Coos, respetivamente).<sup>18,19,22</sup> O tabaco no glo é aquecido a temperaturas relativamente inferiores, à volta dos 240°C.<sup>18</sup>

O glo iFuse (**figura 4**), também produzido pela BAT, é um dispositivo híbrido que funde o aquecimento do tabaco e a tecnologia dos CE. Aquece cartuchos que contêm não só tabaco, mas também um líquido com nicotina. O aerossol gerado contendo nicotina é canalizado sobre o tabaco para fornecer sabor.<sup>18</sup>



Figura 4 - iFuse da BAT. Fonte: [https://www.bat.com/group/sites/UK\\_9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOAWUGNJ](https://www.bat.com/group/sites/UK_9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOAWUGNJ) (Acedido a 21-fev-2019)

O Ploom TECH (**figura 5**), da JTI, é similar ao iFuse, utilizando também tecnologia híbrida para criar um vapor enriquecido com tabaco, aquecendo a cerca de 30°C um líquido sem nicotina (ao contrário do anterior), que passa através de uma cápsula que

contém tabaco granulado. Desta forma, o vapor é infundido com nicotina e sabores da mistura de tabaco.<sup>21</sup>



*Figura 5 - Ploom TECH da JT (cápsula contendo tabaco granulado, cartucho e bateria). Fonte: [https://www.jt.com/sustainability/our\\_business/tobacco/rfp/ploom/](https://www.jt.com/sustainability/our_business/tobacco/rfp/ploom/) (Acedido a 21-fev-2019)*

O PAX é um vaporizador que envolve a introdução de folhas soltas de tabaco numa câmara aquecida eletricamente, permitindo ao consumidor controlar a quantidade de tabaco introduzida no dispositivo. É também utilizado para consumo de canábis.<sup>28</sup>

A maior parte dos estudos que existem atualmente, tanto independentes como realizados pela indústria tabaqueira, são acerca do IQOS, existindo pouca evidência acerca dos restantes. Pelo que, o presente trabalho vai incidir mais acerca deste produto, que é também o único comercializado em Portugal, à parte do vaporizador PAX, que possui características diferentes da maioria dos PTA.

#### 4. Substâncias emitidas no vapor dos ENDS e pelos PTA e os seus efeitos na saúde dos consumidores

##### 4.1. ENDS

Um estudo mediu os constituintes potencialmente tóxicos no vapor produzido por várias marcas e modelos de CE e detetou algumas substâncias tóxicas como compostos de carbonilo (formaldeído, acetaldeído, acroleína e o-metilbenzaldeído), compostos orgânicos voláteis (VOCs: tolueno, m,p-xileno), nitrosaminas específicas do tabaco e metais pesados. Os níveis destas substâncias foram 9-450 vezes inferiores, comparando com os níveis presentes no fumo dos cigarros convencionais (CC) (**Tabela 2**).<sup>29</sup>

*Tabela 2 - Comparação dos níveis tóxicos entre CE e CC. Tabela adaptada de: Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Tob Control 2014;23:133–139.*

Composto tóxico	Cigarro Convencional (µg no fumo expirado)	Cigarro Eletrónico (µg por 15 puffs)	Rácio Médio (cigarro convencional vs. eletrónico)
Formaldeído	1.6-52	0.20-5.61	9
Acetaldeído	52-140	0.11-1.36	450
Acroleína	2.4-62	0.07-4.19	15
Tolueno	8.3-70	0.02-0.63	120
NNN	0.005-0.19	0.00008-0.00043	380
NNK	0.012-0.11	0.00011-0.00283	40

##### 4.1.1. Glicerina e Propileno glicol

Os principais constituintes do vapor gerado pelos CE são a glicerina e o propileno glicol (PG). O PG é uma substância também utilizada na produção do nevoeiro nas discotecas e teatros<sup>6</sup>. Foram reportados casos de redução da função respiratória e manifestações agudas e crónicas em indivíduos expostos ao nevoeiro dos teatros que continha PG<sup>30</sup>. Estudos em animais sugerem que a inalação de PG seja segura em humanos, apesar de poder exacerbar ou induzir rinite, asma e eczema e sintomas alérgicos em crianças expostas em ambientes fechados.<sup>5</sup> A glicerina é considerada não tóxica<sup>5,6</sup>, embora as consequências da inalação a longo prazo não tenham sido investigadas. No entanto, apesar de aparentemente inofensivas do ponto de vista toxicológico, o aquecimento no vaporizador leva à decomposição térmica destas substâncias iniciais em compostos de carbonilo: acroleína, formaldeído e acetaldeído.<sup>6,29,31</sup> Dentro destes compostos, o formaldeído é classificado como carcinogénico para os humanos (grupo 1 pela Agência Internacional de Investigação em Cancro, IARC)<sup>32</sup> e o acetaldeído como potencial carcinogénico (grupo 2B pela IARC)<sup>32</sup>. A acroleína não é classificável quanto à sua

carcinogenicidade (grupo 3 pela IARC)<sup>32</sup>, porém causa irritação ocular e das vias aéreas superiores.<sup>33,34</sup>

#### 4.1.2. Constituintes específicos do Tabaco

A nicotina presente nos CE é igualmente aditiva e responsável pelo desenvolvimento de outras doenças como a doença coronária, diabetes tipo II e disfunção erétil, como no tabaco convencional.<sup>6</sup> Foram também detetadas, em alguns CE, nitrosaminas (NNN e NNK)<sup>29</sup> que são consideradas carcinogénicas<sup>6</sup> (grupo 1 pela IARC)<sup>32</sup>. Comparando com o CC, os níveis detetados no vapor dos CE foram muito inferiores.<sup>29</sup> No entanto, a NNN é também produzida de forma endógena, na saliva, a partir da nornicotina, um dos constituintes do tabaco e também um metabolito da nicotina. Esta produção endógena já estava demonstrada em fumadores convencionais, mas um estudo realizado em 2018, demonstrou igualmente esta produção na saliva de indivíduos que consumiam CE, sendo que os níveis salivares de NNN apresentados em 80% dos fumadores foram sobreponíveis com os níveis salivares dos consumidores de CE. Dado que a NNN é um potencial carcinogénico oral e do esófago, é importante considerar a sua formação endógena aquando da análise do impacto na saúde dos consumidores de CE a longo prazo.<sup>35</sup>

#### 4.1.3 Aromas e Sabores

Foram descritos mais de 8000 sabores diferentes nos e-líquidos.<sup>36</sup> A maioria destes é utilizada na indústria alimentar, no entanto, sabores que são considerados seguros para ingestão, não são necessariamente seguros para inalação.

Atualmente, os aromatizantes mais comuns nos cigarros e CE presentes no mercado são: mentol, diacetil e 2,3-pentanodiona.<sup>36</sup> O mentol induz efeitos sensoriais, reduzindo a aspereza provocada pelo fumo e a irritação causada pela nicotina, suprimindo também o reflexo da tosse, o que permite inalações mais profundas e uma maior exposição aos constituintes nocivos dos CE. Para além disso, inibe a oxidação da nicotina a cotinina, aumentando os níveis disponíveis de nicotina no organismo.<sup>36</sup> A inalação de diacetil está associada a um declínio da função respiratória e ao desenvolvimento de bronquiolite obliterante<sup>37</sup>. O cinamaldeído (sabor a canela) é citotóxico e genotóxico<sup>38</sup>. O benzaldeído, (sabor a fruta) causa irritação ocular e das membranas mucosas<sup>39</sup>. A 2,3-pentanodiona, semelhante ao diacetil, tem sido associada a fibrose das vias aéreas, em ratinhos<sup>36</sup>. Outro estudo demonstrou também que vários aromatizantes levam a um comprometimento da

função de barreira das células epiteliais pulmonares, culminando com a indução de uma resposta pró-inflamatória.<sup>40</sup>

#### 4.1.4 Metais pesados

São libertados vários metais a partir dos CE.<sup>41</sup> Um estudo verificou que 9 de 11 elementos detetados também no fumo dos CC, estavam presentes no aerossol em concentrações iguais ou superiores comparativamente com o fumo dos cigarros.<sup>42</sup> O níquel, por exemplo, estava presente no aerossol em quantidades 2-100 vezes superiores.<sup>42</sup> Foi proposto que estes metais poderiam ser aprisionados em tecidos respiratórios e induzir patologias.<sup>43</sup> Para além disso, a sua concentração aumentada no organismo pode induzir doenças sistémicas e orais.<sup>41</sup> Dentro dos metais detetados, destacam-se o chumbo, o níquel, o crómio e o cádmio por fazerem parte da lista de constituintes dos produtos de tabaco nocivos e potencialmente nocivos da FDA.<sup>44</sup> O chumbo é considerado carcinogénico, tóxico cardiovascular e tóxico da reprodução e desenvolvimento<sup>44</sup>. Em concentrações relativamente baixas é um importante tóxico neurocognitivo e nefrológico para as crianças.<sup>45</sup> Em adultos, provoca alterações neurológicas, perda auditiva, diminuição da contagem de espermatozoides, abortos espontâneos, anemia, hipertensão e carcinogénese.<sup>41</sup> O níquel é um carcinogénico e tóxico respiratório.<sup>44</sup> Existe uma relação próxima entre a exposição ao níquel e o cancro das fossas nasais e seios perinasais, bem como do pulmão.<sup>41,46</sup> Pode ainda ter um efeito tóxico ao nível do sistema reprodutor, sanguíneo e neurológico. Para além disso, produz reações alérgicas sistémicas.<sup>47</sup> O crómio é um carcinogénico<sup>32,44</sup>, tóxico respiratório e tóxico da reprodução e do desenvolvimento.<sup>44</sup> Relativamente ao sistema respiratório, pode causar perfurações e ulcerações do septo, bronquite, diminuição da função pulmonar, pneumonia, asma, prurido nasal, dor, cancro de pulmão. Pode ainda ter também um impacto negativo no sistema hematológico, digestivo e imunitário e induzir complicações durante a gravidez.<sup>41</sup> O cádmio é carcinogénico, tóxico respiratório e tóxico da reprodução e do desenvolvimento.<sup>44</sup> Provoca irritação das vias respiratórias, pode comprometer a função respiratória e está associado ao cancro do pulmão. Pode também acumular-se nos rins e provocar nefrotoxicidade.<sup>41</sup>

## 4.2 PTA

Os sistemas de tabaco aquecido, não deixam de ser, tal como nome indica, produtos que possuem tabaco na sua composição. Como tal, estão presentes constituintes nocivos ou



potencialmente nocivos (HPHC) ubíquos do fumo dos CC, tais como a nicotina, alcatrão, compostos de carbonilo, nitrosaminas, entre outros. Embora os níveis libertados destas substâncias sejam, em geral, menores que os dos CC, eles ainda são gerados em concentrações variadas e podem até existir alguns compostos voláteis adicionais, representando um risco significativo para a saúde dos consumidores.<sup>36,48-50</sup>

A **figura 6** compara os principais componentes químicos gerados pelos PTA e pelos CC. Pensa-se que esta diminuição relativa dos níveis de substâncias nocivas libertadas esteja relacionada com a temperatura a que é aquecido o tabaco.<sup>48,49</sup> Um estudo verificou que, quando aquecidos à mesma temperatura, o IQOS libertou componentes muito semelhantes aos dos CC.<sup>49</sup> Mesmo dentro dos PTA, observou-se que os dispositivos que possuíam uma maior temperatura de aquecimento de tabaco, libertavam maiores concentrações de nicotina e outras substâncias.<sup>48,51</sup> Comparado com os CC, o aerossol produzido pelo IQOS (aquecimento até 350°C) continha os maiores níveis proporcionais de nicotina e HPHC, seguido pelo glo (250°C) e pelo iFuse (35°C), que produziam os níveis mais baixos de nicotina e outras substâncias tóxicas.<sup>48</sup> Foram igualmente relatados no aerossol dos CE, que funcionam a menores temperaturas, níveis inferiores de HPHCs do que no aerossol do IQOS.<sup>49</sup>

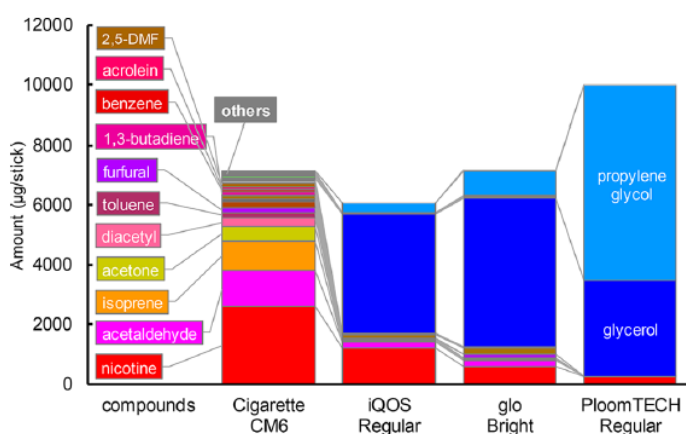


Figura 6 – Comparação entre os principais componentes químicos gerados pelos PTA e pelos CC. Fonte: Chem. Res. Toxicol. 2018, 31, 585-593

Em geral, os compostos químicos gerados pelos PTA, são em menores quantidades do que os gerados pelos CC, exceto água, PG, glicerina e acetol.<sup>48,49</sup> Nos PTA, salvo o Ploom Tech, o PG pode ser oxidado ao aquecer, originando acetol e metilglioxal.<sup>48</sup>

Os compostos de carbonilo (formaldeído, acetaldeído, acroleína e crotonaldeído) estavam presentes no aerossol do IQOS em concentrações 80-97% inferiores em relação ao tabaco convencional<sup>50,52</sup> mas em níveis superiores aos encontrados no aerossol dos CE.<sup>52</sup>

O IQOS fornece níveis mais elevados de nicotina do que os CE, mas ligeiramente inferiores aos dos CC.<sup>48,51,53,54</sup> Não houve variação na entrega de nicotina pelo IQOS com inalações mais prolongadas, com o mesmo volume de inalação, ao contrário dos CE, que fornecem mais nicotina ao prolongar a inalação.<sup>53</sup>

Apesar de inferiores, os níveis emitidos de nicotina pelo IQOS são semelhantes, mantendo-se, em geral, dentro do mesmo intervalo de valores.<sup>27,50,55</sup> Um estudo<sup>27</sup> analisou a fração de nicotina de base livre e verificou quantidades sobreponíveis no IQOS e nos cigarros. Isto sugere que os fumadores possam experienciar qualidades sensoriais idênticas ao utilizar o IQOS. Por outro lado, um perfil de nicotina comparável indica que os não-fumadores que consomem IQOS estão em risco de desenvolver dependência.<sup>27</sup>

Tal como os produtos combustíveis, os PTA emitem níveis substanciais de nitrosaminas. Embora os PTA emitam menos do que os CC, as quantidades geradas destes carcinogénicos são significativamente mais altas do que as geradas pelos CE.<sup>54</sup>

Comparando com os CC, as concentrações emitidas de monóxido de carbono (CO) pelo IQOS foram cerca de 100 vezes menores – o que já era esperado, visto que o CO é produzido através de uma reação oxidativa que ocorre principalmente a temperaturas superiores a 350°C.<sup>49,55</sup>

As emissões dos compostos voláteis benzeno, 1,3-butadieno, isopreno, estireno e tolueno apresentaram uma redução superior a 97% quando comparadas às dos CC.<sup>49,50</sup> Estas substâncias são também geradas através de reações de pirólise a elevadas temperaturas.<sup>49</sup>

Por outro lado, um estudo<sup>56</sup> analisou o IQOS e observou que o filtro de polímero utilizado neste produto, durante o consumo, libertava aos 90°C formaldeído cianohidrina, um químico altamente tóxico que se decompõe em formaldeído e cianeto.

A maior parte dos estudos acerca dos PTA são realizados em comparação com os CC com base no pressuposto de que, se os PTA proporcionam níveis mais baixos de substâncias tóxicas do que os cigarros, os produtos serão menos perigosos. No entanto, é importante expandir a avaliação química das emissões do PTA e das outras novas alternativas ao cigarro, além das substâncias encontradas no fumo do cigarro. É possível que o PTA possa causar algumas doenças não causadas pelos CC.<sup>57</sup>

## **5. Efeitos gerais dos ENDS e dos PTA na saúde dos consumidores**

### **5.1. ENDS**

Os CE não são comercializados há tempo suficiente nem alcançaram um uso amplo adequado para avaliar os efeitos a longo prazo. No entanto, muito pode ser obtido a partir de estudos laboratoriais e através da literatura em evolução sobre os efeitos a curto prazo.<sup>58</sup>

#### **5.1.1. Efeitos Adversos**

Em geral, os efeitos adversos reportados são ligeiros a moderados<sup>59,60</sup> consistindo, maioritariamente, em irritação da cavidade oral e orofaringe, tosse seca e náuseas<sup>5,15,59-61</sup>

No entanto, apesar de serem raros, podem ocorrer efeitos adversos graves relacionados com os CE, sendo a maioria, lesões derivadas do mal funcionamento dos dispositivos com sobreaquecimento ou explosões levando a queimaduras e danos consequentes do consumo intencional ou acidental de e-líquidos, incluindo em crianças.<sup>59,60,62</sup> A exposição aos e-líquidos (por ingestão, contacto ocular ou tópico) pode resultar em convulsões, lesão cerebral anóxica, vômitos, acidose láctica ou até morte.<sup>62</sup>

#### **5.1.2. Efeitos Respiratórios**

O consumo de CE durante apenas 5 min provocou um decréscimo imediato na fração expirada de NO (FeNO) e um aumento da resistência das vias aéreas.<sup>63</sup> Noutro estudo<sup>64</sup>, fumar um cigarro levou a uma redução significativa na razão entre o volume expiratório forçado no 1º segundo e a capacidade vital forçada (FEV1/FVC), enquanto que o uso de CE não causou nenhuma alteração aguda na função pulmonar. No entanto, o aumento da resistência nas vias aéreas pode preceder as alterações no pico de fluxo expiratório e no FEV1, na obstrução ao fluxo aéreo induzida experimentalmente.<sup>63</sup> A diminuição da FeNO pode sugerir disfunção do CFTR.<sup>63</sup> Kumral et al.<sup>65</sup> observaram um aumento dos sintomas nasossinusais e alterações na clearance mucociliar em consumidores de CE, relativamente aos não-consumidores. Outros estudos demonstraram um reflexo da tosse diminuído devido à exposição aguda aos CE, bem como uma supressão da resposta imunitária e inflamatória no epitélio nasal.<sup>36</sup>

Estudos acerca dos efeitos do consumo de CE em adolescentes observaram um aumento dos sintomas de bronquite crónica e uma maior taxa de absentismo escolar devido a exacerbações de asma.<sup>36,62</sup>

#### 5.1.3. Efeitos Cardiovasculares

Em relação ao sistema cardiovascular, vários estudos verificaram um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial diastólica após o consumo de CE.<sup>62,66</sup> Hom et al.<sup>67</sup> detetaram também o aumento da ativação plaquetária em voluntários saudáveis.

Um estudo<sup>68</sup> verificou o aumento da atividade simpática e stress oxidativo em consumidores habituais de CE, o que pode levar a um aumento do risco cardiovascular. O aumento da atividade simpática foi avaliado através da variabilidade da frequência cardíaca que está associada a um risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio e morte súbita. O stress oxidativo, por sua vez, é um dos principais mecanismos pelo qual os CC iniciam e propagam o processo de aterosclerose. De referir ainda que estes achados não foram atribuíveis a um efeito transitório da nicotina pois na altura do estudo, os níveis plasmáticos de nicotina eram indetetáveis. Outro estudo verificou também disfunção das células endoteliais e stress oxidativo associados aos CE, mesmo após um único uso, apesar do efeito ser menos pronunciado em comparação com o tabaco.<sup>69</sup> Antoniewicz et al.<sup>70</sup> mediram o número de células progenitoras endoteliais circulantes em jovens saudáveis e observaram um aumento destas na primeira hora de utilização dos CE, em níveis comparáveis aos CC, o que pode ser associado a possíveis alterações vasculares.

Por outro lado, Farsalinos et al.<sup>71</sup> avaliaram os efeitos cardíacos dos CE e concluíram que, ao contrário dos CC, a função sistólica, a resistência periférica e os níveis plasmáticos de CO não foram afetados pelo consumo de CE.

#### 5.1.4. Carcinogénese

Ainda é cedo para se conseguir provar uma associação entre os CE e o cancro. Hipoteticamente, é expectável que o risco de cancro associado ao consumo de CE seja inferior ao do tabaco convencional devido à carga reduzida de substâncias cancerígenas libertadas pelos CE. No entanto, os CE não são isentos de riscos, existindo várias vias biologicamente plausíveis através das quais os componentes dos aerossóis dos CE podem levar ao desenvolvimento de cancro.<sup>62</sup> Como referido anteriormente, os CE libertam substâncias com potencial carcinogénico conhecidas, tais como formaldeído, acetaldeído,

NNN e metais pesados (chumbo, níquel, crómio e cádmio). Se os níveis de exposição são altos ou não o suficiente para contribuir para a carcinogénese humana continua por determinar.<sup>62</sup>

Yu et al.<sup>72</sup> avaliaram *in vitro* a possível citotoxicidade e genotoxicidade da exposição a vapores de CE a curto e longo prazo em células epiteliais normais e em linhagens celulares de carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço (HNSCC) e concluíram que, independentemente do teor em nicotina, os CE induziram um aumento de quebras na cadeia de DNA e morte celular, e diminuição da sobrevivência clonogénica tanto nas células epiteliais normais como nas linhagens celulares do HNSCC. As quebras repetidas nas cadeias DNA derivadas da exposição a longo prazo ao CE, acompanhadas de ciclos sucessivos de reparo disfuncional, poderão gerar mutações acumuladas e outras alterações genómicas que poderão resultar numa inevitável progressão para o cancro.

Foram reportados dois casos de carcinoma oral em dois homens, com 66 anos e 50 anos, sem antecedentes relevantes nem história prévia de consumo de tabaco nem outros fatores de risco associados ao carcinoma oral, que consumiram durante 13 anos 20 CE/dia e 30 CE/dia, respetivamente. Ambos apresentaram perda de peso involuntária, xerostomia e disfagia e foram diagnosticados com carcinoma escamoso basalóide. Este artigo alerta para uma possível associação entre os ENDS e o aumento do risco de carcinoma oral, apelando a uma maior investigação.<sup>73</sup>

#### 5.1.5. Efeitos na Gravidez e Amamentação

Dada a falta de evidência acerca dos efeitos dos CE na mãe e no feto, seja de estudos em humanos ou em animais, pouco pode ser dito em relação à sua segurança.<sup>62</sup> Assim sendo, e com base na toxicidade individual dos constituintes do CE, o seu consumo é considerado inseguro durante a gravidez.<sup>41</sup>

## 5.2. PTA

Tal como os ENDS, os PTA são produtos recentes e, como tal, a literatura acerca dos seus efeitos na saúde é escassa e ainda não é possível avaliar as suas consequências a longo prazo. A maioria dos estudos existentes referem-se apenas ao IQOS, com enfoque na comparação com os CC.

### 5.2.1 Efeitos Adversos

Em maio de 2018, a PMI publicou um relatório de atualização de segurança que cobre toda a informação relevante acerca do perfil de segurança do IQOS, incluindo dados reportados durante ensaios clínicos, literatura publicada e casos espontâneos reportados por consumidores.<sup>74</sup> Durante o período de vigilância passiva pós-comercialização, os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram cefaleias, náuseas, tosse, mal-estar, dor orofaríngea, tonturas, vômitos, garganta seca, queimaduras térmicas e irritação na garganta. A ingestão acidental de HeatSticks por crianças pode causar sinais e sintomas de intoxicação por nicotina. É possível também ocorrer reações de hipersensibilidade, principalmente em indivíduos com história médica passada de alergias.

### 5.2.2 Efeitos Respiratórios

Moazed et al.<sup>75</sup> avaliaram os estudos realizados pela PMI, tanto em animais como em humanos, e concluíram que o IQOS está associado a uma toxicidade pulmonar e imunomoduladora sem diferenças evidentes entre os fumadores de CC e os indivíduos que mudaram para o IQOS, apesar da PMI afirmar que uma substituição dos cigarros pelo IQOS leva a uma redução da inflamação e do risco de DPOC.

Outro estudo *in vitro* verificou um aumento significativo da expressão do recetor PAFR no epitélio nasal em células expostas ao aerossol do IQOS, bem como um aumento da adesão pneumocócica às células epiteliais nasais. Estes resultados podem significar uma maior suscetibilidade à infecção por *Streptococcus pneumoniae* nas vias aéreas com o consumo de IQOS.<sup>76</sup>

Foi reportado, em 2016, o caso de um jovem japonês de 20 anos que desenvolveu pneumonia eosinofílica aguda (AEP) após o aumento do consumo diário de IQOS.<sup>77</sup>

### 5.2.3 Efeitos Cardiovasculares

A PMI defende que o IQOS causa menos disfunção endotelial que os CC, com base em estudos de biomarcadores e cultura celular que avaliam a função endotelial indiretamente. Os estudos cardiovasculares fisiológicos da PMI limitaram-se à demonstração de que a exposição a longo prazo ao IQOS levava a uma menor formação de placa aórtica em comparação com o fumo do cigarro em ratinhos predispostos à aterosclerose. Por outro lado, Nabavizadeh et al.<sup>78</sup> avaliaram fisiologicamente o impacto da exposição aguda ao

aerossol do IQOS na função endotelial através da determinação da dilatação arterial mediada por fluxo (FMD) em ratinhos e verificaram um rápido comprometimento da FMD comparável ao observado em ratinhos expostos ao fumo do tabaco.

#### 5.2.4 Hepatotoxicidade

Chun et al.<sup>79</sup> identificaram estudos em animais e humanos da PMI que sugerem que o IQOS pode causar hepatotoxicidade não observada em fumadores de CC. Num dos estudos, a PMI comparou os efeitos tóxicos hepáticos do IQOS e dos CC em ratinhos e viu que após 90 dias de exposição, houve uma elevação significativa da ALT (relacionada com lesão hepatocelular) e do peso do fígado (medida sensível de hipertrofia hepática) em ratinhos fêmeas (não em machos) expostos ao IQOS, em comparação com o CC. Para além disto, verificou-se também uma vacuolização hepatocelular significativamente aumentada em ratinhos fêmeas expostos ao IQOS, ao contrário dos expostos aos cigarros. Adicionalmente, em estudos clínicos humanos da PMI, observou-se uma elevação de 8.8% dos níveis plasmáticos de bilirrubina após 5 dias de exposição ao IQOS face a um aumento de 0% e 2.6% em fumadores de CC e em abstinência tabágica, respetivamente. O aumento da bilirrubina plasmática pode significar lesão hepática colestática, aumento da hemólise ou diminuição do metabolismo da bilirrubina. Outros estudos verificaram uma elevação mais significativa dos níveis de ALT nos grupos expostos ao IQOS, em comparação com o CC e abstinência.<sup>79</sup> A PMI respondeu a este artigo afirmando que não havia evidência que o IQOS provocasse hepatotoxicidade.<sup>80</sup> No entanto, Chun et al.<sup>79</sup> referem que a combinação da evidência científica em animais e humanos não deixa de ser um padrão preocupante, especialmente tendo em conta a curta duração dos estudos e a possibilidade de sinergia hepatotóxica com outras medicações ou consumo de álcool.<sup>79,81</sup>

#### 5.2.5 Efeitos na Gravidez e Amamentação

Não existem estudos acerca do perfil de segurança dos PTA na gravidez e amamentação, no entanto, devido à natureza do seu aerossol derivado do aquecimento de tabaco, é expectável que apresente um risco superior em relação aos produtos de Terapia de Substituição de Nicotina (TSN), mas não ao mesmo nível que os CC. Não obstante, o uso de qualquer produto de tabaco, incluindo a TSN, deve ser evitado durante a gravidez e a amamentação.<sup>74</sup>

## **6. Efeitos gerais dos ENDS e dos PTA na saúde de indivíduos expostos**

Segundo a OMS, não existe um nível de exposição ao fumo do cigarro em segunda-mão considerado seguro e a única medida cientificamente comprovada capaz de proteger de forma adequada a saúde da população é a eliminação do consumo de tabaco em ambientes fechados.<sup>82</sup>

O fumo passivo, também designado por fumo em segunda-mão ou ambiental, resulta do conjunto do fumo principal expirado pelo fumador (mainstream smoke) e do fumo lateral que é libertado pelo cigarro (sidestream smoke)<sup>83</sup>, sendo que o fumo lateral representa mais de 80% da quantidade total do fumo ambiental.<sup>62</sup>

No entanto, o fumo passivo dos CE difere em alguns aspetos. Primeiro, o aerossol gerado pelo CE é composto, maioritariamente, por pequenas gotículas de líquido, enquanto que o fumo do tabaco contém principalmente materiais sólidos e semissólidos, resultando em diferentes tempos de semivida e comportamento de deposição no ambiente. Segundo, o CE não emite fluxo lateral e por isso, a exposição passiva é apenas derivada do aerossol que é exalado pelo consumidor.<sup>62</sup>

Por outro lado, um estudo, financiado pela Imperial Tobacco, que na altura não fabricava nenhum PTA, verificou que uma grande variedade de compostos químicos é libertada para o meio envolvente ao ligar o IQOS e durante o seu consumo, indicando que existe emissão de fluxo lateral quando o produto está ativado, para além do aerossol expelido pelo consumidor.<sup>84</sup> De forma semelhante, um estudo independente<sup>83</sup>, concluiu que as emissões mais elevadas de matéria particulada (MP) do IQOS, relativamente às dos CE, poderiam ser explicadas pelas emissões de fluxo lateral.

Vários estudos mediram as concentrações no ar de MP, nicotina e outros constituintes em ambientes fechados, seja em câmaras ou salas que tentaram recriar um espaço onde há consumo de CE<sup>43,83,85,86</sup> seja em contextos reais, tais como em casas de consumidores<sup>87,88</sup> e em convenções de vaping.<sup>89,90</sup> Todos os que mediram a concentração de MP<sup>43,83,85,88-90</sup> e nicotina<sup>43,85-87,89</sup> verificaram aumentos significativos, quando comparados com o ar ambiente, alcançando níveis superiores, quanto maior o número de consumidores em simultâneo, principalmente nos estudos realizados em convenções de vaping.<sup>89,90</sup> Foram detetados tolueno<sup>85,86</sup> e outros VOCs<sup>86</sup> após o consumo de CE, mas em níveis pouco significativos. No entanto, durante uma competição de formação de nuvem através do



CE, atingiram-se níveis elevados de VOCs totais.<sup>89</sup> Liu et al.<sup>86</sup> verificaram níveis aumentados de PG e glicerina (principalmente após o consumo de ENDS 3<sup>a</sup>G) e de hexaldeído e acetaldeído nos 1<sup>a</sup>G e 3<sup>a</sup>G, respetivamente. Schober et al.,<sup>43</sup> observaram também, para além da libertação de quantidades substanciais de nicotina, PG, glicerina e MP, um aumento de 20% de 7 hidrocarbonetos aromáticos policíclicos classificados como prováveis cancerígenos, pela IARC, durante o consumo de CE e ainda quantidades 2,4 vezes superiores de alumínio, face ao dia sem consumo.

Outro estudo avaliou a absorção sistémica de nicotina durante a exposição passiva numa sala com três consumidores habituais a utilizar CE *ad libitum* durante duas horas e detetou um aumento dos níveis de nicotina na saliva, no sangue e na urina dos não-consumidores presentes na sala.<sup>91</sup>

Entre 2012 e 2014, a FDA recebeu 35 relatos de efeitos adversos derivados da exposição passiva a CE (sintomas respiratórios, irritação ocular, cefaleias, náuseas, dor/irritação da garganta, tonturas, taquicardia/arritmia).<sup>92</sup>

Adicionalmente, as investigações sobre exposição passiva relativa aos PTA, demonstraram que tanto os CE como os PTA libertam quantidades significativas de MP,<sup>83,93-96</sup> embora em doses inferiores em comparação com os dispositivos de combustão.<sup>83,93,96</sup> As emissões particuladas do CE foram inferiores às do IQOS, apesar dos picos de concentração transitórios serem superiores.<sup>83</sup> Um estudo<sup>93</sup> verificou que as partículas submicrométricas (SMP) libertadas pelos CC permaneceram elevadas, pelo menos, durante uma hora, enquanto que os valores das SMPs retornaram imediatamente aos valores basais, para dispositivos sem combustão (CE e PTA), quando estes eram desligados. No entanto, quando consumidos num espaço fechado, é provável que uma elevada proporção desta matéria particulada atinja a região alveolar.<sup>93</sup>

Protano et al.<sup>83</sup> verificaram ainda que, independentemente do dispositivo de tabaco, quanto menor a idade, maior a captação de partículas por exposição passiva. Isto é particularmente importante visto que a população pediátrica é especialmente vulnerável aos efeitos adversos dos tóxicos ambientais e ao fumo passivo. A maior percentagem de partículas depositou-se na região alveolar. No entanto, nas crianças, que possuem vias aéreas superiores de menor dimensão, houve uma maior acumulação na região da cabeça, comparado com os adultos.

Schober et al.<sup>94</sup> avaliaram a exposição passiva a poluentes derivados de CC e dos dispositivos eletrônicos dentro de automóveis. Para além do aumento da concentração de MP referida anteriormente, com o consumo de CE, o PG aumentou em 5 dos 7 carros testados, excedendo o valor alemão de precaução de saúde em ambientes fechados em 3 veículos e o valor de risco de saúde num deles. A concentração de nicotina também aumentou em 4 veículos onde houve consumo de CE, de forma semelhante em relação ao IQOS, sendo os maiores valores atingidos com o consumo de CC.

Por outro lado, outros estudos detetaram o aumento significativo de nicotina e acetaldeído,<sup>95,97</sup> acroleína e formaldeído,<sup>96</sup> embora em níveis inferiores aos libertados pelos CC.<sup>95-97</sup> Em geral, as variações de poluição são superiores quanto maior o número de consumidores em simultâneo e menor a distância ao indivíduo exposto.<sup>95</sup>

Num estudo realizado no Japão, 37% das pessoas que já tinham estado expostas passivamente ao aerossol do PTA, referiram ter experienciado pelo menos um sintoma resultante, sendo as queixas mais frequentes, sentir-se doente de modo geral, desconforto ocular e dor de garganta.<sup>98</sup>

Para além disto, importa referir outra fonte possível de exposição para os não consumidores – a exposição terciária. Num ambiente fechado, os resíduos derivados do aerossol dos ENDS podem aderir às superfícies e posteriormente reagir com oxidantes no ambiente originando poluentes secundários ou ser reemitido na fase gasosa.<sup>99</sup>

No geral, com base na evidência atual, pode-se concluir que tanto os ENDS como os PTA contribuem para determinados níveis de poluição, principalmente em espaços fechados, expondo involuntariamente indivíduos não consumidores a nicotina e outras substâncias nocivas, que, apesar de serem em quantidades inferiores aos observados com o fumo passivo dos CC, segundo a OMS, não deixa de ser relevante.

## **7. Padrão de consumo e impacto global na prevalência de fumadores**

### **7.1. ENDS**

Desde que entraram no mercado, a taxa de experimentação de CE aumentou rapidamente, principalmente nos jovens, mas em 2015, dados dos EUA, indicam que o consumo de CE está a estabilizar.<sup>59</sup>

A Comissão Europeia realiza regularmente pesquisas de opinião pública para monitorizar as atitudes dos europeus relativamente a questões relacionadas com o tabaco. Em 2012, passou a incluir também o consumo de CE, através do Eurobarómetro Especial 385. Nesta altura, 69% dos inquiridos já tinha conhecimento do CE, mas apenas 7% referiu já ter experimentado.<sup>100</sup> Desde então, a proporção de pessoas que já experimentaram aumentou (12% em 2014 e 15% em 2017). Porém, em 2017, apenas 2% continuavam a usar. Entre os que usavam CE, a maioria (67%) referiu um consumo diário.<sup>101</sup>

Em Portugal, assistiu-se a um grande crescimento no setor dos CE entre 2013-2014. Segundo dados da Associação Portuguesa de Empresas de Cigarros Eletrónicos (APECE), em 2014, existiam cerca de 300-400 mil utilizadores. No entanto, de acordo com o presidente da APECE, a notícia de que os CE continham até dez vezes mais agentes cancerígenos do que o tabaco convencional e o aumento da fiscalidade levou a um grande declínio do consumo. Em 2015, o número de consumidores desceu para cerca de 5 mil.<sup>102</sup>

Estudos populacionais indicam que os fumadores são mais propensos a consumirem CE, seguidos dos ex-fumadores e, com menor probabilidade, os indivíduos que nunca fumaram.<sup>59,60,101</sup> Para além disso, os consumidores tendem a ser mais jovens, com maior nível de educação e com maiores rendimentos.<sup>5,59</sup>

Em geral, os consumidores consideram os CE menos tóxicos que os CC. Nos EUA e no Reino Unido, esta crença tem vindo a diminuir, com cada vez mais pessoas a pensar que os CE fazem igual ou pior à saúde, que os CC.<sup>59</sup>

A maioria dos consumidores referiu consumir CE para reduzir ou cessar o consumo de tabaco, para poder consumir em espaços onde é proibido fumar ou por acharem que os CE são menos tóxicos que os CC. Outras razões foram: pelo custo mais reduzido, pelo sabor/odor mais agradável, por serem acessíveis e convenientes ou porque os amigos consomem.<sup>6,15,59,101</sup>

Quanto ao consumo na adolescência, nos EUA, segundo os dados do National Youth Tobacco Survey, entre 2011 e 2015, o consumo de CE triplicou entre os estudantes do ensino médio e secundário, ocorrendo um decréscimo em 2016-2017. Apesar disso, perante um declínio do consumo dos outros produtos de tabaco, incluindo os CC, desde 2014 que o CE se mantém o produto mais usado tanto nos estudantes do ensino médio (3.3%) como do ensino secundário (11.7%).<sup>103</sup> Tanto a publicidade como a comercialização online dos CE, mesmo em países onde o produto foi banido, tornam os CE acessíveis e incentivam o seu consumo na adolescência.<sup>15</sup> Um inquérito realizado a 6902 estudantes alemães verificou que, em geral, 38.8% dos adolescentes foi exposto a publicidade acerca dos CE, estando esta positivamente relacionada com o consumo de CE e CC.<sup>104</sup>

Também ao nível europeu e, inclusive, em Portugal, se verificou que a maior experimentação de CE se deu na faixa etária dos 15-24 anos, correspondendo a 25% dos inquiridos na UE e a 15% em Portugal, de acordo com o Eurobarómetro Especial 458, de 2017.<sup>101</sup>

Uma das questões que se tem levantado perante o aumento do consumo de CE na adolescência prende-se com a possibilidade do CE constituir uma porta-de-entrada para o uso subsequente de CC seja através da via farmacológica de adição à nicotina, seja através da renormalização social do ato de fumar (ou ambas), principalmente em adolescentes ou jovens adultos que de outra forma nunca viriam a fumar.<sup>105</sup> Dados de um estudo coorte prospetivo de 2014, realizado em estudantes do 11º/12º ano do sul da Califórnia, revelaram que os adolescentes que consomem ou já consumiram CE tinham maior suscetibilidade ao consumo de CC, face àqueles que nunca experimentaram CE.<sup>105</sup> Além disso, num seguimento de cerca de 16 meses, verificou-se uma iniciação ao tabagismo em 40.4% de consumidores de CE e 10.5% de não consumidores, o que indica que o consumo de CE em jovens que nunca fumaram pode aumentar o risco subsequente de iniciação aos CC e outros produtos de tabaco durante a transição para a fase adulta, quando o acesso ao tabaco se torna legal.<sup>106</sup> Adicionalmente, a prevalência combinada de consumo de CC e consumo de CE em 2014 foi substancialmente superior à prevalência do consumo de CC em 2004, antes da comercialização dos CE, o que sugere que os adolescentes não estão simplesmente a substituir os CC pelos CE, mas sim que os CE estão a atrair um novo grupo de utilizadores que provavelmente não iriam consumir produtos de tabaco.<sup>107</sup> De facto, estudos verificaram que os consumidores de CE têm

menos fatores de risco sociais e comportamentais que os fumadores.<sup>6,99</sup> Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos longitudinais mostrou evidência forte e consistente de uma associação entre o consumo de CE e um aumento da probabilidade de iniciação ao tabagismo subsequente.<sup>108</sup>

### **Cessação Tabágica com ENDS**

Os CE são frequentemente utilizados em tentativas de parar de fumar, porém a evidência em relação à sua eficácia é limitada, em comparação com os produtos de nicotina aprovados para o tratamento do tabagismo.<sup>109,110</sup> Dados do Eurobar metro Especial 458 indicam que, em 2017, 61% dos consumidores de CE tinha o objetivo de reduzir/cessar o tabaco. No entanto, consistente com os relatórios anteriores, a maioria (52%) referiu que os CE não ajudaram a alcançar este fim, e apenas 14% conseguiu cessar por completo.<sup>101</sup>

Os estudos existentes são bastante heterog neos, e muitos deles não especificam variáveis importantes como o padrão de consumo, o tipo de CE e características do utilizador, o que impede retirar conclusões definitivas.<sup>62</sup>

De acordo com uma revisão sistemática Cochrane,<sup>111</sup> existe evidência a partir de dois ensaios clínicos aleatorizados controlados (RCT)<sup>112,113</sup> que a utilização de CE para cessação tabágica parece ser eficaz a longo termo, comparando com os CE sem nicotina. No entanto, o pequeno número de ensaios e as suas limitações conferem um grau de confiança nos resultados considerado “baixo”, de acordo com o padrão GRADE.<sup>111</sup> Bullen et al.<sup>112</sup> compararam ainda a eficácia do CE com o sistema transdérmico de nicotina, mas não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na redução/cessação tabágica ao fim de 6 meses. No entanto, é importante referir que o estudo incluiu um apoio comportamental inadequado e baixa adesão dos participantes aos tratamentos, principalmente no grupo do adesivo.<sup>99</sup> Ademais, foram utilizados CE de 1 G, que dispensam nicotina de forma menos eficaz.<sup>110</sup>

Os estudos longitudinais são mais abundantes e refletem melhor as condições reais de consumo do que RCT, mas apresentam mais problemas metodológicos.<sup>11,62</sup> Revisões destes estudos sugeriram uma possível redução nas taxas de cessação com o uso de ENDS em comparação com o não uso de ENDS.<sup>114,115</sup> Porém, as limitações destes estudos não permitem inferir conclusões confiáveis.<sup>114</sup> Outros estudos, pelo contrário, verificaram um aumento na cessação tabágica entre consumidores de CE indicando a importância do

padrão de consumo.<sup>116</sup> Consumidores diários de CE de 3ªG obtiveram taxas de cessação superiores em relação àqueles que consomem ocasionalmente e que utilizam CE de 1ªG.<sup>116</sup>

Recentemente, foi publicado um RCT com 886 adultos que frequentavam os serviços de cessação tabágica do SNS do Reino Unido, no qual um dos grupos recebeu CE de 2ªG e o outro grupo produtos de substituição de nicotina à sua escolha, ambos acompanhados por, pelo menos, 4 semanas de suporte comportamental semanal. Após um ano, a taxa de abstinência de tabaco foi superior no grupo de CE (18.0%) em comparação com o grupo de TSN (9.9%). Dentro daqueles que atingiram 1 ano de abstinência, os participantes do grupo de CE tinham maior probabilidade de ainda estarem a consumir o seu produto ao fim de 52 semanas, face ao grupo de TSN (80% e 9%, respetivamente). De destacar, que no grupo de TSN, os participantes tiveram acesso a todos os produtos e 88.1% utilizou tratamentos combinados. Este estudo mostrou um efeito superior dos ENDS na cessação tabágica em relação aos estudos prévios, o que poderá ser devido à inclusão de fumadores que procuraram ajuda para parar de fumar, a oferta de suporte comportamental cara-a-cara e a utilização de dispositivos recarregáveis com e-líquidos à escolha.<sup>109</sup> Esta taxa de abstinência (18%) é similar à observada nos outros métodos de tratamento (aproximadamente 20%).<sup>117</sup>

No entanto, a eficácia como método de cessação tabágica tem que ser balançada com os seus efeitos a curto e longo prazo. Neste estudo, o grupo de CE apresentou um maior declínio na incidência de tosse e expetoração, sem diferença na incidência de sibilos e dispneia, reportando apenas mais frequentemente irritação orofaríngea.<sup>109</sup> Porém, os efeitos a longo prazo são desconhecidos. Além disso, não deve ser menosprezada a proporção de indivíduos que, tanto neste, como em outros estudos, deixou de consumir tabaco mantendo a utilização de CE e, portanto, um consumo continuado de nicotina.<sup>118</sup> Adicionalmente, de entre os ex-fumadores que utilizam CE, a maioria considera que teria uma recaída se suspendesse a sua utilização.<sup>118</sup>

## **7.2. PTA**

Ao contrário dos CE que são produzidos maioritariamente por pequenas empresas, os PTA são comercializados pelas principais tabaqueiras mundiais.<sup>119</sup> Estas investiram milhões, apostando fortemente ao nível da publicidade, alegando que os PTA têm um

potencial de redução de riscos, surgindo como alternativas para aqueles fumadores adultos que não querem deixar de fumar.<sup>8</sup>

Devido às regulamentações a restringir a venda de CE com nicotina, o Japão constituiu um terreno fértil para testar os PTA no mercado, indicando potencial para um crescimento exponencial.<sup>51</sup> Em 2013, a JT iniciou as vendas online do Ploom e, um ano mais tarde, a PMI lançou o IQOS, seguindo-se a introdução do Glo da BAT, em 2016.<sup>98</sup> O interesse e consumo no IQOS aumentou rapidamente entre 2015-2017, principalmente após ter sido referido num programa popular na televisão nacional, destacando a necessidade de regular a publicidade.<sup>98</sup> Em 2017, a prevalência de consumidores de IQOS aumentou mais de 10 vezes face a 2015, passando de 0.3% para 3.6%. O consumo de Ploom Tech também subiu, mas apenas de 0.3% para 1.2% e o consumo de Glo foi de 0.8%, em 2017.<sup>98</sup> A maioria dos usuários de PTA eram fumadores com intenção de desistir, mas este estudo verificou que dos 4.7% dos inquiridos que consumiam PTA/CE, 3.4% fumavam concomitantemente CC, mostrando que não houve uma substituição completa para os novos produtos.<sup>98</sup> O IQOS é publicitado como um produto sofisticado, tecnológico, limpo e puro, sem cinzas e odores, o que funciona bastante bem no Japão, tendo em conta os seus valores culturais.<sup>120</sup> Resultados de grupos de discussão indicaram que os consumidores japoneses utilizam o produto para socializar com não-fumadores, incluindo na presença de crianças.<sup>120</sup>

O IQOS foi também introduzido em Itália, em 2014, para testar o mercado europeu.<sup>121</sup> Até agora, ainda é o único PTA comercializado no país e a sua quota de mercado subiu de 0.01% em 2015 para 0.67% em 2017, aproximando-se da quota dos CC.<sup>122</sup> A levantar preocupações está a observação de que quase metade dos consumidores de IQOS (45%) e mais de metade das pessoas interessadas (51%) eram não-fumadoras, indicando que este produto pode criar uma nova geração de indivíduos dependentes de nicotina.<sup>121</sup>

Portugal foi o 4º país a iniciar a comercialização de IQOS, em 2015, por via da Tabaqueira, uma subsidiária da PMI, e rapidamente expandiu a todo o território nacional, em 2016.<sup>123</sup> Numa altura em que o consumo de CC está a diminuir e com a queda das vendas de CE, Portugal registou, em 2017 a maior taxa de crescimento, com um aumento médio mensal de vendas dos HeatSticks superior a outros países como a Itália, Japão, Roménia, Rússia e Suíça.<sup>124</sup> Segundo a PMI, no final de 2018, em Portugal, já existiam mais de 150 mil ex-fumadores que trocaram os cigarros pelo IQOS, constituindo um dos

países do mundo com maior taxa de conversão (70%).<sup>125</sup> No entanto, estes dados não foram confirmados independentemente.<sup>126</sup> Em 2019, a Tabaqueira pretende duplicar a quota de mercado do seu PTA em Portugal de 4% para 8% do total das vendas de tabaco no país.<sup>127</sup> Desde o lançamento, já foram vendidos 160.000 dispositivos IQOS, tendo no ano passado atingido uma média diária de 440 dispositivos vendidos ao longo do mês de novembro.<sup>127</sup>

Ao nível global, o IQOS conta com 6 milhões de utilizadores, em cerca de 40 países. 15% da faturação da PMI já provém do tabaco aquecido, um número que a empresa espera que suba para os 30% até 2025.<sup>128</sup>

Segundo a PMI, uma das suas principais prioridades é o desenvolvimento de produtos com o potencial de reduzir o risco de desenvolver doenças associadas ao tabaco. Desde 2008, a PMI investiu mais de 3,5 mil milhões de euros na investigação, desenvolvimento e avaliação de uma série de produtos de risco reduzido, como o tabaco aquecido.<sup>125</sup> Em 2016, a PMI apresentou, à FDA um Pedido de Autorização para Introdução no Mercado de um Produto de Tabaco de Risco Modificado (MRTP) relativamente ao IQOS,<sup>129</sup> mas até ao momento, o produto ainda se encontra sob revisão científica.<sup>130</sup> Este constitui um passo necessário para poder ser comercializado nos EUA. Em janeiro 2018, o Comité Científico Consultivo sobre Produtos de Tabaco da FDA rejeitou a alegação de que o IQOS era menos nocivo que o cigarro, admitindo apenas que substituir completamente o cigarro pelo IQOS talvez possa reduzir a exposição corporal a substâncias tóxicas, o que não significa necessariamente uma redução do risco de doenças relacionadas com o tabaco.<sup>120,131</sup>

A indústria tabaqueira apresenta um historial no que diz respeito a publicar informações incompletas ou manipuladas e apresentá-las aos governos,<sup>57</sup> remontando aos anos 1950s com a comercialização dos cigarros com filtro e light, alegando libertar menos alcatrão e nicotina.<sup>132</sup> Já nesta altura se demonstrou que estes produtos prejudicavam o desejo de parar de fumar e não melhoravam a saúde dos fumadores.<sup>133</sup> Popova et al.<sup>132</sup> analisaram os estudos de avaliação de perceção e comportamento submetidos à FDA pela PMI que revelaram que os consumidores interpretam as afirmações de exposição reduzida como uma redução de riscos associados. Para além disso, a PMI não conseguiu demonstrar que os consumidores iriam entender que para obter os benefícios alegados teriam que mudar



completamente dos cigarros para os PTA.<sup>134</sup> Aliás, estudos indicam que existe uma grande prevalência de consumidores de PTA que permanecem fumadores.<sup>98,121,135</sup>

McKelvey et al.<sup>136</sup> avaliaram a candidatura da PMI e verificaram que a empresa ignorou as prováveis consequências que a comercialização do IQOS e a sua publicidade possam ter na adolescência. De facto, tendo em conta a forma como o IQOS é comercializado, alegando ter um risco reduzido, com uma imagem moderna, de alta tecnologia, sem fumo nem cinza e com sabores agradáveis, é provável que atraia jovens. E tal como se verificou com os CE, existe o risco de porta-de-entrada na adição à nicotina com um potencial para a iniciação ao consumo de CC.

Adicionalmente, Max et al.<sup>137</sup> analisaram o modelo de impacto na saúde populacional da PMI e concluíram que não foi considerado o impacto na morbilidade, a mortalidade foi subestimada e não foi incluída a influência do IQOS na iniciação à adição de nicotina entre não-fumadores.

Através da ideia de redução de danos, as tabaqueiras tentam reabilitar a sua reputação, de forma a influenciar mais eficazmente os governos para retirarem as existentes políticas de controlo do tabaco ou para abrirem exceções para os seus PTA. A indústria tabaqueira utiliza os PTA como parte das suas atividades políticas e de relações públicas para posicioná-los como "parceiros" no combate à epidemia do tabaco e não como vetores que a causam. Esta representa a continuação das estratégias documentadas da indústria tabaqueira para minar o controlo efetivo do tabaco, incluindo a implementação bem-sucedida da CQCT da OMS.<sup>8</sup> Uma investigação da Reuters, em 2017, descobriu que antes de lançarem o IQOS num país, a PMI encontra-se com oficiais de alto cargo do governo na tentativa de convencer os reguladores que o IQOS tem benefícios para a saúde e que assim sendo não deveria estar sujeito às mesmas restrições que os cigarros, incluindo a publicidade, rotulagem e impostos.<sup>8</sup> As empresas aproveitam os países onde há falta de regulamentação ou onde esta apresenta lacunas que beneficiam os PTA, para expandir o mercado e aumentar a aceitação social sobre estes produtos.<sup>57</sup> Os governos devem rejeitar qualquer parceria com a indústria tabaqueira e assegurar-se que os PTA são banidos ou, se permitidos no mercado, que sejam regulados como produtos de tabaco, de acordo com as medidas da CQCT.<sup>8,57</sup>

## 8. Conclusão

O aparecimento das novas alternativas ao tabaco convencional acendeu um debate acerca do seu impacto sobre a população global. Os ENDS são um grupo de produtos altamente variáveis, com características diferentes que vão influenciar a libertação de nicotina e outras substâncias, dificultando uma avaliação global e assertiva. Por outro lado, os PTA, apesar de constituírem um grupo limitado, estão sob a influência das grandes tabaqueiras mundiais e a maioria dos estudos tem origem na indústria, o que pode gerar conflitos de interesse. Tudo isto contribui para aumentar a incerteza acerca destes produtos.

Ao nível desta temática, é importante considerar dois aspetos: os dispositivos eletrónicos podem ser menos prejudiciais para o fumador em particular, mas se não levarem a uma redução na prevalência do tabagismo, não há ganho para a saúde pública.

Embora se admita que a exposição a certas substâncias nocivas possa ser inferior, libertam de igual forma nicotina, responsável pela adição, e são frequentemente aromatizados, podendo emitir outros elementos que não existem no tabaco e provocar efeitos distintos. Não existe um nível de segurança para o uso do cigarro e mesmo um consumo reduzido provoca consequências, pelo que uma redução da exposição, não significa necessariamente uma redução de riscos. Além disso, esta redução só seria eventualmente possível mediante uma substituição completa dos cigarros e, atualmente, existe uma elevada prevalência de consumidores de PTA/CE que fuma concomitantemente.

Não existe evidência acerca do papel dos PTA na cessação tabágica e, apesar de estudos apontarem para um potencial benefício dos CE, a evidência ainda é limitada e os seus efeitos a longo prazo desconhecidos. A Sociedade Portuguesa de Pneumologia recomenda a prescrição dos medicamentos aprovados (TSN, vareniclina ou bupropiom), cuja eficácia e segurança são bem conhecidas, através de estudos controlados.<sup>138</sup>

Os novos dispositivos são convenientes, o que pode constituir um obstáculo à cessação, normalizando o ato de fumar. Desde a sua introdução no mercado que se tem observado um rápido aumento do seu consumo, levantando preocupações sobretudo sobre o impacto nos não-fumadores e certos grupos de risco onde os dispositivos eletrónicos podem surgir como um contorno à possibilidade de cessação, como as grávidas. A prevalência é particularmente elevada nos jovens e existe uma associação entre o consumo de CE e o aumento da probabilidade de iniciação ao tabagismo subsequente.

Os ENDS e, principalmente os PTA, são produtos recentes e, como tal, ainda é cedo para se conseguir comprovar as consequências a longo prazo. No entanto, pode-se depreender um potencial risco para a saúde pública, com base na análise das suas emissões e nos estudos a curto prazo. As Sociedades Científicas Portuguesas *“alertam para os seus riscos e defendem que a melhor forma de salvaguardar a saúde é a prevenção da iniciação de qualquer forma de consumo e o apoio médico para cessação tabágica”*.<sup>139</sup>

## **9. Agradecimentos**

Em primeiro lugar, quero agradecer à Clínica Universitária de Otorrinolaringologia, em especial, ao Prof. Dr. Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão, pela oportunidade que me deram e pela disponibilidade que demonstraram ao longo do trabalho, respondendo prontamente e com amabilidade a todas as dúvidas que foram surgindo e por facilitarem todo o processo.

Quero também expressar gratidão à minha família, pelo apoio incondicional, por me passarem os valores de compromisso, perseverança e sentido de responsabilidade que me permitiram completar outra etapa fundamental, pela força, pelo carinho e por tudo.

Um enorme obrigado à Dr<sup>a</sup> Olga pela compreensão e pela ajuda que me deu nesta fase final do Trabalho. E também à Raquel pelo seu contributo para o resultado final.

Aos meus amigos, que me acompanharam ao longo destes seis anos, pela partilha de suor, lágrimas e risos, por tornarem tudo mais fácil e por me mostrarem que um médico sabe muito mais do que apenas medicina. E também àqueles que estão comigo há muito mais que seis anos e que me trazem mais vida aos meus dias, que me fazem desligar das preocupações e ser feliz.

Por fim, mas não menos importante, ao André, por acreditar em mim, por me fazer crer que tudo é possível e por me inspirar todos os dias a ser mais e melhor.

## 10. Bibliografia

1. World Health Organization. *WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000-2050*. Second edi. Geneva; 2018.
2. Ministério dos Negócios Estrangeiros. *Decreto n.º 25-A/2005 de 8 de Novembro. Diário Da República n.º 214/2005, 1º Suplemento, Série I-A de 2005-11-08*; 2005.
3. Assembleia da República. *Lei n.º 36/2007 de 14 de Agosto. Diário Da República n.º 156/2007, Série I de 2007-08-14*; 2007.
4. Direção Geral de Saúde. *Programa Nacional Para Prevenção e Controlo Do Tabagismo*; 2017.
5. Hajek P, Etter JF, Benowitz N, Eissenberg T, McRobbie H. Electronic cigarettes: Review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction*. 2014;109(11):1801-1810. doi:10.1111/add.12659
6. Löhler J, Wollenberg B. Are electronic cigarettes a healthier alternative to conventional tobacco smoking ? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;0(0):0. doi:10.1007/s00405-018-5185-z
7. Assembleia da República. *Lei n.º 109/2015 de 26 de Agosto. Diário Da República n.º 166/2015, Série I de 2015-08-26*; 2015.
8. Bialous SA, Glantz SA. Heated tobacco products: another tobacco industry global strategy to slow progress in tobacco control. *Tob Control*. 2018;27:111-117. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054340
9. St.Helen G, Jacob III P, Nardone N, Benowitz N. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tob Control*. 2018;27:30-36. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054321
10. Assembleia da República. *Lei n.º 63/2017 de 3 de Agosto. Diário Da República n.º 149/2017, Série I de 2017-08-03*; 2017.
11. World Health Organization. *FCTC/COP/7/11 Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDs)*; 2016. doi:10.1016/S0028-3908(03)00202-8
12. World Health Organization. *FCTC/COP/6/10 Rev.1 Electronic Nicotine Delivery Systems*; 2014. doi:10.1001/jama.2013.285347.2
13. Hitchman SC, McNeill A, Brose LS. Electronic cigarettes: Time for an accurate and evidence-based debate. *Addiction*. 2014;109(6):867-868. doi:10.1111/add.12550
14. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: Product characterization and design considerations. *Tob Control*. 2014;23:ii4-ii10. doi:10.1007/s11047-012-9304-2
15. Knorst MM, Benedetto IG, Hoffmeister MC, Gazzana MB. Cigarro eletrônico: o novo cigarro do século 21? *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):564-573. doi:10.1590/S1806-37132014000500013
16. Dawkins L, Kimber C, Puwanesarasa Y, Soar K. First- versus second-generation electronic cigarettes: predictors of choice and effects on urge to smoke and withdrawal symptoms. *Addiction*. 2014;110(4):669-677. doi:10.1111/add.12807
17. World Health Organization. *Heated Tobacco Products (HTPs) Information Sheet*; 2018.
18. BAT. BAT Tobacco heating products. [https://www.bat.com/group/sites/UK\\_9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOAWUGNJ](https://www.bat.com/group/sites/UK_9D9KCY.nsf/vwPagesWebLive/DOAWUGNJ). Accessed February 22, 2019.
19. Shenzhen Xiaotong Technology. MOK. <http://www.xomok.com/index.php?l=en>. Accessed April 10, 2019.
20. Imperial Brands. Next Generation Products. <https://www.imperialbrandsplc.com/About-us/next-generation-products.html>. Accessed February 20, 2019.
21. JTI. RRP - In focus Ploom TECH. [https://www.jti.com/sustainability/our\\_business/tobacco/rrp/ploom/](https://www.jti.com/sustainability/our_business/tobacco/rrp/ploom/). Accessed February 20, 2019.
22. Lee J, Lee S. Korean-made heated tobacco product , “lil.” *Tob Control*. 2018;0:1-2. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054430
23. PAX Labs. Pax. <https://www.paxvapor.com/uk/>. Accessed February 22, 2019.
24. PAX Labs. Pax International. <https://www.paxvapor.com/uk/distributors>. Accessed February 22, 2019.
25. Philip Morris International. IQOS. <https://www.pmi.com/smoke-free-products/iqos-our-tobacco-heating-system>. Accessed February 21, 2019.
26. HM Treasury. Tax treatment of heated tobacco products. <http://web.archive.org/web/20170711153531/https://www.gov.uk/government/consultations/tax-treatment-of-heated-tobacco-products/tax-treatment-of-heated-tobacco-products>. Published 2017. Accessed February 20, 2019.
27. Salman R, Talih S, El-Hage R, et al. Brief report Free-Base and Total Nicotine, Reactive Oxygen Species, and Carbonyl Emissions From IQOS, a Heated Tobacco Product. *Nicotine Tob Res*. 2018. doi:10.1093/ntr/nty235
28. Lopez A, Hiler M, Maloney S, Eissenberg T, Breland A. Expanding Clinical Laboratory Tobacco Product Evaluation Methods to Loose-leaf Tobacco Vaporizers. *Drug Alcohol Depend*. 2016;169:33-40. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.10.005.
29. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23:133-139. doi:10.1136/tobaccocontrol-2012-050859
30. Varughese S, Teschke K, Brauer M, Chow Y, Netten C Van, Kennedy SM. Effects of Theatrical Smokes and Fogs on Respiratory Health in the Entertainment Industry. *Am J Ind Med*. 2005;47:411-418. doi:10.1002/ajim.20151.
31. Offermann FJ. Chemical emissions from e-cigarettes: Direct and indirect (passive) exposures. *Build Environ*.

- 2015;93(P1):101-105. doi:10.1016/j.buildenv.2015.03.012
32. International Agency for Research on Cancer. *Agents Classified by the IARC Monographs , Volumes 1 – 123.*; 2018.
33. Gomes R, Meek ME, Eggleton M. *Concise International Chemical Assessment Document 43 Acrolein.*; 2002.
34. Environmental Protection Agency. *Acrolein Hazard Summary.*; 2009.
35. Bustamante G, Ma B, Yakovlev G, et al. Presence of the Carcinogen N'-Nitrosonornicotine in Saliva of E-cigarette Users. *Chem Res Toxicol.* 2018;31:731-738. doi:10.1021/acs.chemrestox.8b00089
36. Kaur G, Muthumalage T, Rahman I. Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. *Toxicol Lett.* 2018;288:143-155. doi:10.1016/j.toxlet.2018.02.025
37. Kreiss K. Recognizing occupational effects of diacetyl: What can we learn from this history? *Toxicology.* 2017;388:48-54. doi:10.1016/j.tox.2016.06.009.
38. Behar R, Luo W, Lin S, et al. Distribution, quantification and toxicity of cinnamaldehyde in electronic cigarette refill fluids and aerosols. *Tob Control.* 2016;25:ii94-ii102. doi:10.1136/tobaccocontrol-2016-053224.
39. Kosmider L, Sobczak A, Prokopowicz A, et al. Cherry-flavoured electronic cigarettes expose users to the inhalation irritant, benzaldehyde. *Thorax.* 2016;71(4):376-377. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207895.
40. Gerloff J, Sundar IK, Freter R, et al. Inflammatory Response and Barrier Dysfunction by Different e-Cigarette Flavoring Chemicals Identified by Gas Chromatography–Mass Spectrometry in e-Liquids and e-Vapors on Human Lung Epithelial Cells and Fibroblasts. *Appl Vitro Toxicol.* 2017;3(1). doi:10.1089/avt.2016.0030
41. Gaur S, Agnihotri R. Health Effects of Trace Metals in Electronic Cigarette Aerosols — a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res.* 2018. doi:10.1007/s12011-018-1423-x
42. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol. *PLoS One.* 2013;8(3). doi:10.1371/journal.pone.0057987
43. Schober W, Szendrei K, Matzen W, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217:628-637. doi:10.1016/j.ijheh.2013.11.003
44. Food and Drug Administration. *Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke; Established List.*; 2012.
45. Apostolou A, Garcia-Esquinas E, Fadrowski JJ, Mclain P, Weaver V, Navas-Acien A. Secondhand Tobacco Smoke: A Source of Lead Exposure in US Children and Adolescents. *Am J Public Health.* 2012;102(4):714-722. doi:10.2105/AJPH.2011.300161
46. Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015. doi:10.1186/s12885-015-1042-2
47. Das KK, Das SN, Dhundasi SA. Nickel, its adverse health effects & oxidative stress. *Indian J Med Res.* 2008;128:412-425.
48. Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, et al. Simple Determination of Gaseous and Particulate Compounds Generated from Heated Tobacco Products. *Chem Res Toxicol.* 2018;31:585-593. doi:10.1021/acs.chemrestox.8b00024
49. Li X, Luo Y, Jiang X, et al. Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2019;21(1):111-118. doi:10.1093/ntr/nty005
50. Mallock N, Böss L, Burk R, et al. Levels of selected analytes in the emissions of “heat not burn” tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol.* 2018;92:2145-2149. doi:10.1007/s00204-018-2215-y
51. Simonavicius E, Mcneill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control.* 2018;0:1-13. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054419
52. Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K, Leischow SJ. Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette. *Addiction.* 2018;113:2099-2106. doi:10.1111/add.14365
53. Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K. Nicotine Delivery to the Aerosol of a Heat-Not-Burn Tobacco Product: Comparison With a Tobacco Cigarette and E-Cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2018;1004-1009. doi:10.1093/ntr/ntx138
54. Leigh NJ, Palumbo MN, Marino AM, O'Connor RJ, Goniewicz ML. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tob Control.* 2018;27(1):37-38. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054318
55. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH.* 2017;39(3):201-207.
56. Davis B, Williams M, Talbot P. iQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control.* 2019;28:34-41. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054104
57. Glantz SA. Heated tobacco products: the example of IQOS. *Tob Control.* 2018;27:s1-s6. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054601
58. Born H, Persky M, Kraus DH, Peng R, Amin MR, Branski RC. Electronic cigarettes: A primer for clinicians. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2015:1-10. doi:10.1177/0194599815585752
59. Glasser AM, Collins L, Pearson JL, et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic

- Review. *Am J Prev Med.* 2017;52(2):e33-e66. doi:10.1016/j.amepre.2016.10.036
60. Livingston CJ, Freeman RJ, Costales VC, et al. Electronic Nicotine Delivery Systems or E-cigarettes: American College of Preventive Medicine's Practice Statement. *Am J Prev Med.* 2019;56(1):167-178. doi:10.1016/j.amepre.2018.09.010
61. Gualano MR, Passi S, Bert F, Torre G La, Scaioli G, Siliquini R. Electronic cigarettes: assessing the efficacy and the adverse effects through a systematic review of published studies. 2014;37(3):488-497. doi:10.1093/pubmed/fdu055
62. National Academies of Sciences Engineering and Medicine. *Public Health Consequences of E-Cigarettes.* Washington, DC: The National Academies Press; 2018. doi:10.17226/24952
63. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term Pulmonary Effects of Using an Electronic Cigarette Impact on Respiratory Flow Resistance, Impedance, and Exhaled Nitric Oxide. *Chest.* 2012;141(6):1400-1406. doi:10.1378/chest.11-2443
64. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol.* 2013;25(2):91-101. doi:10.3109/08958378.2012.758197
65. Kumral TL, Saltürk Z, Yıldırım G, et al. How does electronic cigarette smoking affect sinonasal symptoms and nasal mucociliary clearance? *B-ENT.* 2016;12:17-21.
66. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of Electronic Cigarettes on the Cardiovascular System. *J Am Heart Assoc.* 2017. doi:10.1161/JAHA.117.006353
67. Hom S, Chen L, Wang T, Ghebrehiwet B, Yin W, Rubenstein DA. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets.* 2016. doi:10.3109/09537104.2016.1158403
68. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, et al. Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol.* 2017;2(3):278-284. doi:10.1001/jamacardio.2016.5303.
69. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest.* 2016;150(3):606-612. doi:10.1016/j.chest.2016.04.012
70. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2016;255:179-185. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.064
71. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf Rev.* 2014;5(2):67-86. doi:10.1177/2042098614524430
72. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol.* 2016;52:58-65. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.10.018.
73. Nguyen H, Kitzmiller JP, Nguyen KT, Nguyen CD, Chi Bui T. Oral Carcinoma Associated with Chronic Use of Electronic Cigarettes. *Otolaryngol.* 2017;7(2). doi:10.4172/2161-119X.1000304
74. PMI. *Safety Update Report.*; 2018.
75. Moazed F, Chun L, Matthay MA, Calfee CS, Gotts J, Francisco S. Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS. *Tob Control.* 2018;27:s20-s25. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054296
76. Miyashita L, Grigg J, Bs MB. Effect of the iQOS electronic cigarette device on susceptibility to S. pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2018:AB28. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.090
77. Kamada T, Yamashita Y, Tomioka H. Acute eosinophilic pneumonia following heat-not-burn cigarette smoking. *Respirol Case Reports.* 2016;4(6). doi:10.1002/rcr2.190
78. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control.* 2018;27:s13-s19. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054325
79. Chun L, Moazed F, Matthay M, Calfee C, Gotts J. Possible hepatotoxicity of IQOS. *Tob Control.* 2018;27:s39-s40. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054320
80. Philip Morris International. Summary of Evidence on the Absence of Hepatotoxicity of IQOS. <https://www.pmiscience.com/discover/news/summary-of-evidence-on-the-absence-of-hepatotoxicity-of-iqos-response>. Accessed March 14, 2019.
81. Glantz SA. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes. *Tob Control.* 2018;27:s9-s12. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054413
82. World Health Organization. *Policy Recommendations on Protection from Exposure to Second-Hand Tobacco Smoke.*; 2007.
83. Protano C, Manigrasso M, Avino P, Vitali M. Second-hand smoke generated by combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: Ultrafine particle pollution and age-related dose assessment. *Environ Int.* 2017;107:190-195. doi:10.1016/j.envint.2017.07.014
84. O'Connell G, Wilkinson P, Burseg KMM, Stotesbury SJ, Pritchard JD. Heated Tobacco Products Create Side-Stream Emissions: Implications for Regulation. *Environ Anal Chem.* 2015;2(5). doi:10.4172/2380-2391.1000163
85. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A. Secondhand Exposure to Vapors From Electronic Cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2014;16(6):655-662. doi:10.1093/ntr/ntt203
86. Liu J, Liang Q, Oldham MJ, et al. Determination of Selected Chemical Levels in Room Air and on Surfaces after the Use of Cartridge- and Tank-Based E-Vapor Products or Conventional Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health.* 2017. doi:10.3390/ijerph14090969

87. Ballbè M, Martínez-Sánchez JM, Sureda X, et al. Cigarettes vs . e-cigarettes : Passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers \$. *Environ Res.* 2014;135:76-80. doi:10.1016/j.envres.2014.09.005
88. Fernández E, Ballbè M, Sureda X, Fu M, Saltó E, Martínez-Sánchez JM. Particulate Matter from Electronic Cigarettes and Conventional Cigarettes: a Systematic Review and Observational Study. *Curr Envir Heal Rpt.* 2015;2:423-429. doi:10.1007/s40572-015-0072-x
89. Chen R, Aherrera A, Isichei C, et al. Assessment of indoor air quality at an electronic cigarette (Vaping) convention. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2018;28:522-529. doi:10.1038/s41370-017-0005-x
90. Soule EK, Maloney SF, Spindle TR, Rudy AK, Hiler MM, Cobb CO. Electronic cigarette use and indoor air quality in a natural setting. *Tob Control.* 2017;26(1):109-112. doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052772.Electronic
91. Melstrom P, Sosnoff C, Koszowski B, et al. International Journal of Hygiene and Systemic absorption of nicotine following acute secondhand exposure to electronic cigarette aerosol in a realistic social setting. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221:816-822. doi:10.1016/j.ijheh.2018.05.003
92. Durmowicz EL, Rudy SF, Chen I-L. Electronic cigarettes: analysis of FDA adverse experience reports in non-users. *Tob Control.* 2015;0(0):1. doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052235
93. Protano C, Manigrasso M, Avino P, Sernia S, Vitali M. Second-hand smoke exposure generated by new electronic devices (IQOS® and e-cigs) and traditional cigarettes: submicron particle behaviour in human respiratory system. *Ann Ig.* 2016;28:109-112. doi:10.7416/ai.2016.2089
94. Schober W, Fembacher L, Frenzen A, Fromme H. Passive exposure to pollutants from conventional cigarettes and new electronic smoking devices (IQOS, e-cigarette) in passenger cars. *Int J Hyg Environ Health.* 2019. doi:10.1016/j.ijheh.2019.01.003
95. Meisutovic-Akhtarieva M, Prasauskas T, Ciužas D, et al. Chemosphere Impacts of exhaled aerosol from the usage of the tobacco heating system to indoor air quality: A chamber study. *Chemosphere.* 2019;223:474-482. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.02.095
96. Ruprecht AA, De Marco C, Saffari A, et al. Environmental pollution and emission factors of electronic cigarettes, heat-not-burn tobacco products and conventional cigarettes. *Aerosol Sci Technol.* 2017;51(6):674-684. doi:10.1080/02786826.2017.1300231
97. Mitova MI, Campelos PB, Goujon-Ginglinger CG, et al. Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2 . 2 and a cigarette on indoor air quality. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;80:91-101. doi:10.1016/j.yrtph.2016.06.005
98. Tabuchi T, Gallus S, Shinozaki T, Nakaya T, Kunugita N, Colwell B. Heat-not-burn tobacco product use in Japan: its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. *Tobacco.* 2018;27:e25-e33. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-053947
99. Walley SC, Jenssen BP. Electronic nicotine delivery systems. *Pediatrics.* 2015;136(5):1018-1026. doi:10.1542/peds.2015-3222
100. European Commission. *Special Eurobarometer 385 "Attitudes of Europeans towards Tobacco."*; 2012.
101. European Commission. *Special Eurobarometer 458 "Attitudes of Europeans towards Tobacco and Electronic Cigarettes."*; 2017. doi:10.2875/804491
102. Sábado. Número de fumadores de cigarros electrónicos caíu a pique. <https://www.sabado.pt/vida/detalhe/numero-de-fumadores-de-cigarros-electronicos-caiu-a-pique>. Published 2015. Accessed April 11, 2019.
103. Wang TW, Gentzke A, Sharapova S, Cullen KA, Ambrose BK, Jamal A. Tobacco Product Use Among Middle and High School Students — United States, 2011–2017. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(22):629-633.
104. Hansen J, Hanewinkel R, Morgenstern M. Electronic cigarette marketing and smoking behaviour in adolescence: a cross-sectional study. *ERJ Open Res.* 2018;4. doi:10.1183/23120541.00155-2018
105. Barrington-Trimis JL, Berhane K, Unger JB, et al. The E-cigarette Social Environment, E-cigarette Use, and Susceptibility to Cigarette Smoking. *Pediatrics.* 2016;59(1):75-80. doi:10.1016/j.jadohealth.2016.03.019
106. Barrington-trimis JL, Urman R, Berhane K, Unger JB, Boley T. E-Cigarettes and Future Cigarette Use. *Pediatrics.* 2016;138(1). doi:10.1542/peds.2016-0379
107. Barrington-trimis JL, Urman R, Leventhal AM, James W. E-cigarettes, Cigarettes, and the Prevalence of Adolescent Tobacco Use. *Pediatrics.* 2016;138(2). doi:10.1542/peds.2015-3983
108. Soneji S, Barrington-trimis JL, Wills TA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults - A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(8):788-797. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.1488
109. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 2019. doi:10.1056/NEJMoal808779
110. Mathur A, Dempsey OJ. Electronic cigarettes: a brief update. *J R Coll Physicians Edinb.* 2018;48(4):346-351. doi:10.4997/JRCPE.2018.415
111. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead L, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9). doi:10.1002/14651858.CD010216.pub3. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
112. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1629-1637. doi:10.1016/S0140-6736(13)61842-5
113. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. Efficiency and Safety of an electronic cigarette (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. *PLoS One.*

- 2013;8(6). doi:10.1371/journal.pone.0066317
114. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:5-7. doi:10.1136/bmjopen-2016-012680
115. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(2):116-128. doi:10.1016/S2213-2600(15)00521-4
116. Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, Effects on Smoking, Risks, and Policy Implications. *Annu Rev Public Heal*. 2018;39:215-235. doi:10.1146/annurev-publhealth-040617-013757.
117. Borrelli B, O'Connor GT. E-Cigarettes to Assist with Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2019;380(7):678-679. doi:10.1056/NEJMe1816406
118. Couto P, Mendes P, Barreira R, Oliveira e Silva J, Silva L, Almeida E. Papel do cigarro eletrônico na cessação tabágica: uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Med Geral Fam*. 2015;31:198-204.
119. Dresler C. Heat-Not-Burn Tobacco: Real Risk Reduction or Industry's Next Promise. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S271-S272. doi:10.1016/j.jtho.2018.08.153
120. Hair EC, Bennett M, Sheen E, et al. Examining perceptions about IQOS heated tobacco product: consumer studies in Japan and Switzerland. *Tob Control*. 2018;27:s70-s73. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054322
121. Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Pacifici R, Gallus S. Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control*. 2019;28:113-114. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054054
122. Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Gorini G, Gallus S. Heat-Not-Burn Tobacco Products Are Getting Hot in Italy. *J Epidemiol*. 2018;28(5):274-275.
123. Philip Morris International. IQOS - Tabaqueira expande comercialização a nível nacional. <https://www.pmi.com/markets/portugal/pt/news/details/iqos---tabaqueira-expande-comercializacao-a-nivel-nacional>. Published 2016. Accessed April 14, 2019.
124. Philip Morris International. Portugal lidera nos consumidores que preferem iQOS aos cigarros convencionais. <https://www.pmi.com/markets/portugal/pt/news/details/portugal-lidera-nos-consumidores-que-preferem-iqos-aos-cigarros-convencionais>. Published 2017. Accessed April 14, 2019.
125. Philip Morris International. IQOS ultrapassa 150 mil consumidores em Portugal. <https://www.pmi.com/markets/portugal/pt/news/details/iqos-ultrapassa-150-mil-consumidores-em-portugal>. Published 2018. Accessed April 14, 2019.
126. World Health Organization. *Heated Tobacco Products (HTPs) Market Monitoring Information Sheet*.; 2018.
127. Curvelo P. Tabaqueira quer duplicar quota de mercado do tabaco aquecido em 2019. *Jornal de Negócios*. <https://www.jornaldenegocios.pt/empresas/comercio/detalhe/tabaqueira-quer-duplicar-quota-de-mercado-do-tabaco-aquecido-em-2019>. Published 2018. Accessed April 14, 2019.
128. Qual a ambição da IQOS? As respostas chegam da Suíça. <https://www.briefing.pt/marketing/44263-qual-a-ambicao-da-iqos-as-respostas-chegam-da-suiça.html>. Published 2018. Accessed April 14, 2019.
129. Philip Morris International. Lançamento de uma nova geração de IQOS. <https://www.pmi.com/markets/portugal/pt/news/details/lançamento-de-uma-nova-geração-de-iqos>. Published 2018. Accessed April 14, 2019.
130. Food and Drug Administration. Modified Risk Tobacco Products. <https://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/TobaccoProductReviewEvaluation/ucm304465.htm#2>. Accessed April 14, 2019.
131. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar. *Productos de Tabaco Por Calentamiento: Consideraciones de Tipo Sanitario y Legal*.; 2019.
132. Popova L, Lempert LK, Glantz SA. Light and mild redux: heated tobacco products' reduced exposure claims are likely to be misunderstood as reduced risk claims. *Tob Control*. 2018;27:s87-s95. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054324
133. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. 2004;328.
134. Mckelvey K, Popova L, Kim M, et al. IQOS labelling will mislead consumers. *Tob Control*. 2018;27:s48-s54. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054333
135. Kim J, Yu H, Lee S, Paek Y. Awareness, experience and prevalence of heated tobacco product, IQOS among young Korean adults. *Tob Control*. 2018;27:s74-s77. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054390
136. Mckelvey K, Popova L, Kim M, et al. Heated tobacco products likely appeal to adolescents and young adults. *Tob Control*. 2018;27:s41-s47. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054596
137. Max WB, Sung H, Lightwood J, Wang Y, Yao T. Modelling the impact of a new tobacco product: review of Philip Morris International's Population Health Impact Model as applied to the IQOS heated tobacco product. *Tob Control*. 2018;27:s82-s86. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054572
138. Ferreira Reis JM, Figueiredo A, Boléo-Tomé JP, Cordeiro Robalo C. Cigarro Eletrónico: Posição da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. *Acta Med Port*. 2015;28(5):548-551.
139. Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Associação Nacional dos Médicos de Saúde Pública, Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, et al. *Posição Das Sociedades Científicas Portuguesas Em Relação a Produtos de Tabaco Aquecido*.; 2019.